Araştırma ve Klinik Uygulamada

BİYOLOJİK PSİKİYATRİ

1. Cilt, 3. Baskı
ŞİZOFRENİ, Tedavi

Doç. Dr. M. Emin CEYLAN   Prof. Dr. Mesut ÇETİN

Üçüncü Baskı
2005, İstanbul

Araştırma ve Klinik Uygulamada
Biyolojik Psikiyatri
Şizofreni

1.Cilt, 3. Baskı

Yalıncı
Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

ISBN: 975 - 95382 - 0 - 2 (Tk.No)
975 - 95382 - 1 - 0 (1. Cilt)

Sevgili Annem
Hatice Bodur'un Aziz Anısına
ve Biricik Kızım Hatice Zeynep Ceylan'a

MEC

Aileme, bütün sevdiklerime
ve beni yetiştiren, etkileyen,
yönlendiren beyin yapıcılarıma
sonsuz minnet hisleriyle....

MÇ

İKİNCİ BASKIYA Prof. Dr. Özcan KÖKNEL'in ÖNSÖZÜ ve PSİKOFARMAKOLOJİNİN KISA BİR TARİHİ

Dr. M. Emin Ceylan'ın elinizde bulunan "Araştırma ve Klinik Uygulamada BİYOLOJİK PSİKİYATRİ" adlı bu kitabı, yazarın yıllarca süren planlı, programlı, titiz çalışmasının ürünüdür.

Bu kitap; son yıllarda büyük hızla değişen ve gelişen biyolojik psikiyatrinin araştırma, klinik uygulama ve ilaçla tedavi alanlarına, güncel bilgilerin, düşüncelerin, yorumların ışığı altında çağdaş bir bakıştır.

Bilindiği, gibi, bütün bilim dalları ve bunların uygulama alanları yaşanılan çağın kültür ve teknik akımlarından ve gelişmelerinden etkilenir ve yararlanır. Araştırma alanında psikiyatri, biyolojik bilimlerden özellikle; biyokimya, farmakoloji, genetik, nörofizyoloji, bunun yanında ruhbilim, istatistik, epidemiyoloji alanlarında görülen gelişmelerden etkilenmiş ve yararlanmıştır.

Bu arada teknolojik gelişmeye paralel biçimde Bilgisayarlı EEG, Beyin Haritalaması, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi, Pozitron Emisyon Tomografisi, Manyetik Rezonans ve benzer tekniklerdeki gelişmelerle beyinde yapısal ve işlevsel bozukluklarda yeni bulgular, veriler elde edilmiştir.

Böylece, 1980'li yıllardan sonra, biyolojik psikiyatri alanında yapılan araştırmalar bir yandan merkezi sinir sisteminin yapısına ve işlevine, öte yandan duygulanım bozukluklarında, şizofrenide, kaygı ve panik bozukluklarında, fobik ve obsessif-kompulsif nevrozlarda, psikosomatik hastalıklarda, stres durumlarında merkezi sinir sisteminde görülen yapısal ve işlevsel bozukluklara önemli katkılar yapmıştır. Bugün davranış bozukluklarında ve ruhsal hastalıklarda genetik, biyokimyasal, nörofizyolojik, epidemiyolojik araştırmalar henüz kesin sonuçlar vermemişse bile biyolojik psikiyatri alanında dev adımlar atılmış, bu adımlar çağımızda biyolojik psikiyatri araştırmalarına, bunların sonuçlarına, uygulamalarına ağırlık kazandırmıştır. Bu arada farmakoloji alanında yapılan araştırmalar bir yandan biyolojik psikiyatri alanındaki araştırmalara katkı sağlarken, öte yandan psikofarmakoloji alanında yeni tedavi olanakları yaratmıştır. Böylece, psikofarmakoloji, klinik etkinliği artan; yan ve toksik etkileri azalan psikotrop ilaç yaratma amacına doğru hızlı bir gelişme içine girmiştir.

1970'li yıllarda ruhbilim alanında etkinlik kazanan koşullandırmayla öğretme, davranışçı ruhbilim kuramları, bilişsel yaklaşımlar, özellikle duygulanım

bozukluklarının, kaygı ve panik bozukluklarının fobik ve obsesif-kompulsif nevrozların, psikosomatik hastalıkların oluşumuna yeni boyutlar ve görüşler kazandırmış, ruhsal yapı ve işlevlerde, biyolojik psikiyatri arasında bağlantı kurulmasını, köprü yapılmasını sağlamıştır.

Öte yandan davranışçı ve bilişsel kuramlara dayanan ruhsal tedavi yolları, yöntemleri son yıllarda başta kaygı ve panik bozukluğu, fobik ve obsessif-kompulsif nevrozlar, duygulanım bozuklukları olmak üzere, davranış bozukluklarının, ruhsal bozukluk ve hastalıkların tedavisinde en sık ve yaygın uygulanan ruhsal tedavi yöntemleri olmuştur. Davranış bozukluklarının, ruhsal bozukluk ve hastalıkların epidemiyolojik araştırmaları, istatistik olarak değerlendirilmelere, hastalıklara ulus-lararası DSM-III-R ve ICD-10 gibi sınıflandırmalarla tanı konulması bir yandan bilimsel araştırma ve çalışmalara geçerlilik ve güvenilirlik getirmiş, öte yandan hekimler ve bilim adamları arasında iletişim ve etkileşimin kurulup sürdürülmesine, eğitim kolaylığına, uygulanacak tedavinin plan ve programının yapılmasına, hastalığın geleceğinin kestirilip saptanmasına, tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasına olanak sağlamıştır. Bilimsel olarak biyolojik psikiyatri anlayışı geçen yüzyılın son yarısında Rudolf Virchow'un (1821-1902) kurduğu "bozuklukların düzeyi öncelikle hücrededir" görüşünün psikiyatriye yansımasıyla başlamıştır. Bu görüşün ışığı altında Emil Kraepelin (1855-1926) "belirtiler ve gelişim çizgisi" olarak iki bölümde topladığı hastalık süreçlerini gözle, mikroskopla incelemeye koyuldu. Gözle ve mikroskopla yapılan yapısal incelemeler zamanla işlevsel değişikliklerin incelenmesine ve özellikle biyokimya ve nörofizyoloji alanlarında büyük gelişmelerin ortaya çıkmasına yol açtı. 1950 yılında klorpromazinin sentezinin yapılması ve 1952 yılında tedavi alanına girmesi bir yandan uygulama alanına yeni olanaklar kazandırmış, öte yandan biyolojik psikiyatrinin altın çağını başlatmıştır.

O günden günümüze dek, sayıları gittikçe artan çeşitli psikotrop ilaçların etkisini anlamak amacıyla sürdürülen araştırmalar yanında, gelişen inceleme teknikleri, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) işlevlerini ortaya koyan değerli verilerin toplanmasına olanak vermiştir.

Böylece, biyolojik psikiyatri, çeşitli psikotrop ilaçların, MSS'nin çeşitli bölümleri üzerine etkisini inceleyen nörofarmakoloji ve davranış üzerindeki etkisini araştıran psikofarmakoloji yardımıyla, rastlantıya dayanan araştırmalardan kurtulup, önceden belirlenen kuramların bilimsel yöntemlerle araştırıldığı bir döneme girmiştir. Bu dönemin en büyük kazancı, davranışla MSS'inde bulunan kimyasal maddeler arasında bir bağlantı kurma girişimidir.

Eskiden beri, MSS'nde yüksek etkinliği olan kimyasal maddelerin bulunması, bunların olası işlevlerini düşünmemize de neden olmuştur. Ancak, bu maddelerin saptanması, dağılımı, işlevi, davranışa etkilerinin değerlendirilmesi çok karmaşık ve güçtür.

Bugünkü aşamada varılan nokta, MSS'nde bulunan kimyasal maddelerin işlevlerindeki değişmelerin, bilinmeyen bazı patofizyolojik düzenle-melere karşı bir yanıt olduğu ve davranışa yansıdığıdır.

Amaç, davranış bozukluklarına neden olan kimyasal maddeleri, ya da bunların parçalanma ürünlerini kesin olarak saptamak, bunlar üzerine etkili olacak ilaçları geliştirmektir.

Bu kitapta, günümüze kadar toplanan verilerin ışığı altında, davranışla MSS'nde yer alan kimyasal maddeler ve psikotrop ilaçlar arasında kurulan ilişkiler anlatılmıştır. Biyolojik psikiyatrinin ve psikofarmakolojinin temelini oluşturan çok yönlü, karmaşık ve her gün değişen gelişen böyle bir alanda konular açık, seçik ve ayrıntılı biçimde ele alınıp işlenmiştir.

Bilindiği gibi psikiyatride uygulanan biyolojik, ruhsal, toplumsal tedavi yolları yöntemleri vardır. İnsanlık tarihi içinde biyolojik tedavi yolları yöntemleri arasında ilaç tedavileri daima ilk sırada yer almıştır.

Daha öncede belirttiğim gibi 1950 yılında klorpromazinin sentezinin yapılmasıyla, çağdaş, modern psikofarmakoloji doğmuştur. İnsanın davranışı, bedensel, ruhsal, toplumsal alanlarda yer alan etkenlerden kaynaklanır. Davranış bozukluklarının nedenleri bu alanlarda bulunur. Davranış bozukluklarının tedavisinde biyolojik, ruhsal, toplumsal yollar, yöntemler kullanılır. Biyolojik tedavilerin başında ilaçla tedavi yer alır.

Davranış bozukluklarının ilaçla tedavisi insanlık tarihiyle başlamıştır. İlk insanlar yaşadıkları çevrede bulunan bitkilerin ruhsal yaşantı üzerinde etkili olduğunu görüp bunlardan dinsel törenlerde, büyücülükte, hastalıkların tedavisinde yararlanmışlardır. Bu tür maddeler ilkel hekimlikte kullanılmış değişen gelişen uygarlık içinde yerlerini yeni ilaçlara bırakmıştır.

M. Ö. 4000 yıllarında Aşağı Mezopotamya'da yerleşmiş ve ileri bir uygarlık kurmuş olan Sümer'ler haşhaş ekimini ve ondan afyon çıkarmayı başarmışlardır. Ur, Kış, Uraş, Lagaş kentlerinde yapılan kazılarda bulunan mezarlarda haşhaş ekimi, toplanması ve afyonun elde edilmesini gösteren kabartmalar vardır. O

tarihlerde afyon tedavi amacı içinde ve dışında değişik amaçlarla kullanılmıştır. Alman ejiptoloğu Ebers'in (1837-1893) Mısır'da Thebek kenti yakınlarında bulduğu ve M.Ö. 1500-1400 yıllarından kaldığı sanılan papiruslarda çeşitli hastalıkların tedavisi için dokuz yüze yakın ilacın adı bulunmaktadır. Bunlar arasında ruh hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar da yer almaktadır. Bu ilaçların çoğunda etkili madde, haşhaştan elde edilen, afyon özü, suyu ve tozudur.

Yeni çağa gelinceye kadar afyon ya da içinde afyon bulunan maddeler ruh hastalıklarının tedavisinde kullanılan tek ilaç olarak kalmıştır. 1493-1541 yılları arasında yaşayan asıl adı THEOPHRASTUS BOMBAST VON HOHENHEIN olan PARACELSUS, kimi ruh hastalıklarının tedavisi için, içinde afyon, limon, portakal, tarçın, karanfil, safran, amber bulunan bir damla önermiş, afyon içeren birçok ilacın çeşitli hastalıklarda etkili olduğunu yazmıştır.

İngilizlerin HIPPOKRATES'i olarak tanınan, 1624-1689 yılları arasında yaşayan ünlü hekim THOMAS SYDENHAM, içinde afyon bulunan ve günümüze kadar kullanılagelen Laudanumu bulmuştur.

19. yüzyılın başında afyonun içinde bulunan alkaloidler ayrılmış, birçok batı ülkesinde afyondan çıkarılan narkotik maddeler üzerinde çalışmalar başlamıştır. 1803 yılında Paris'li eczacı olan LOUIS CHARLES DEROSNE, afyon eriyiğinden alkali maddeler yardımıyla morfini çöktürmeyi başardı. 1804 yılında ARMAND SEGUIN, afyondan alkali maddelere gerek olmadan renksiz kristaller biçiminde morfin elde etti. 1853 yılında İngiliz hekimi ALEXANDER WOOD, daha önce PRAUAZ'ın kullandığı iğnelerden daha kolay ve pratik olan fergusson iğneleriyle morfini cilt altına vermeyi başardı. 1860'lı yıllarda Amerikalı hekimler tarafından çok tutulan ve yaygın olarak kullanılan morfin, özellikle ağrıların ve hastalıkların yarattığı acının yatıştırılmasında en etkili ilaç durumuna geldi. 1861-1865 Amerikan İç Savaşı'nda; 1860 Prusya Avusturya savaşında; 1870-1871 Fransa-Almanya savaşında morfin, yaralı askerlerin ağrılarını dindirmek, acılarını yatıştırmak için kullanıldı. Savaş sırasında tedavi amacıyla morfin yapılan askerlerden bir bölümünün daha sonra morfin bağımlısı olduğu görüldü.

Afyon gibi eskiden beri tanınan belladondan 1825'de alkaloidlerin ayrılması başarılmış, başlıca alkaloidlerden biri olan atropin ruh hastalıklarında spazm ve vagotoni durumlarında kullanılmıştır. 1826 yılında brom ve onun potasyum tuzu tedavi alanına girdi ve aynı yıl frengi tedavisinde kullanıldı. 1850 yılında bromun potasyum tuzunun cinsel gücü ve isteği yatıştırdığı görüldü. 1851'de

LOCOCK, VOISIN ve LEGRAND, epilepsi tedavisinde brom tuzlarını kullanmaya başladılar ve yararlı sonuçlar aldıklarını bildirdirler. Daha sonraki yıllarda brom potasyum tuzu, uyku ilacı ve yatıştırıcı olarak kullanılmıştır. 1832'de sentezi yapılan kloral hidratda 1869'da LIEBREICH tarafından uyku ilacı olarak kullanılmıştır.

Difenilhidantoin üzerinde çalışan MERRIT ve PUTNAM 1938 yılında bu ilacın epilepsiyi önleyen ve sedasyon yapıcı etkisini ortaya koymuşlardır. Barbitüratların ilk elde edilişi 1862 yılında Almanya'da Münih kentinde bir laboratuvarda çalışan BAYER tarafından gerçekleştirilmiştir. BAYER 4 Ocak 1862 günü üre ile malonik asitden barbitürik asit elde etmeyi başardı.

Barbituratların tedavi alanına gimesiyle ruh hastalarına uyku tedavisi yapılmaya başlandı. Bu tedavinin öncüsü KLAESI, 1920 yılında BERN'de Somnifen kullanarak uyku tedavisini başlatmış, MULLER, CLOTTA, BAER, tarafından, barbitüratlara başka ilaçlar da katılarak tedavi geliştirilmiştir.

20. yüzyılın başlarında ilaç tedavilerinde söz konusu edilen gelişmeler yanında, 1932'de VON MEDUNA kardiyazol şokunu , 1936'da SAKEL insülin koma tedavisini,1938'de CARLETTI elektrokonvülzif tedaviyi ruh hastalarında kullanmaya başlamışlardır.

Buraya kadar özet olarak anlatılanlar, ruh hastalıklarının tedavisinde içinde yaşadığımız yüzyılın ortalarına kadar etkili ve etkin ilaçların olmadığını ortaya koymaktadır. 19. yüzyılın ortasında tıbbın diğer alanlarında başlayan ilaç tedavisi atılımları ancak 20. yüzyılın ikinci yarısında ruh hastalıklarının tedavisine yansımıştır. Bu yüzyıl içinde tedavi alanında dört büyük atılım olmuştur. Bunlardan ilki ve en önemlisi LOUIS PASTEUR (1822-1895) ile ROBERT KOCH (1843-1910)'un tıp alanına kazandırdıkları aşılardır. İkinci büyük atılım, sülfamit, penisilin ve geniş etki yelpazesi olan antibiyotiklerin tedavi alanına girmesi; üçüncüsü ağızdan alınan gebeliği önleyici ilaçlar; dördüncüsü de psikotrop ilaçlardır.

1950 yılında FRANSA'da RHONE-POULENCE laboratuvarlarında klorpromazinin sentezini yapmayı başaran CHARPENTIER ve çalışma arkadaşları, çağdaş psikofarmakolojiyi de başlatmış oldular. Elde edilen bu yeni ilacın farmakolojisi COURVOSIER tarafından incelenmiş ve 19. yüzyıldan beri tanınan fenotiyazin türevi olduğu saptanmıştır.

1952 yılı şubat ayında LABORIT ve arkadaşları klorpromazini genel anestezide

kullanmaya başlamışlardır. LABORİT, klorpromazinin bilinç bulanıklığı yapmadan, uykuya eğilimi arttırdığını, çevreye karşı ilgiyi azalttığını, böylece kişinin yapılan girişimlerden fazla etkilenmediğini görmüş, ayrıca anestezik ve ağrı kesicilerin klinik etkisini çoğaltan bir ilaç olduğuna dikkat çekmiştir. Daha sonra klorpromazin hibernasyon tedavisinde kullanılmıştır.

Bu sıralarda HAMON ve çalışma arkadaşları klorpromazinin LABORIT tarafından ortaya çıkarılan klinik etkilerinden yararlanarak ilacı, barbitürik asit türevleriyle birlikte, manide taşkınlık ve saldırganlık durumlarında yatıştırıcı olarak kullanmışlardır. 1952 yılı Mayıs ayında DELAY ve çalışma arkadaşları ilk olarak düzenli biçimde klorpromazin kullanarak ilacın akıl hastaları üzerindeki etkisini incelemişlerdir. DELAY, DENIKER ve HARL tarafından, Fransız Mediko-Psikoloji Derneğinin kuruluşunun yüzüncü yılında yapılan toplantıya bildiri olarak sunulan bu çalışmada, klorpromazinin taşkınlık ve saldırganlık durumlarında, bilinç bozuklukları ve bulanıklıklarında, ruh hastalarındaki algı ve düşünce sapmalarında etkili olduğu belirtilmiştir.

Kas gevşetici olan mephenezin üzerinde araştırma yapan BERGER ve çalışma arkadaşları, 1954 yılında, meprobamatı bulmuşlardır. Aynı yıl SELLING ve BORRUS bu ilacın, kaygı giderici ve kas gevşetici etkisini saptamışlar ve tedavi alanına sokmuşlardır. Hastalara sağladığı rahatlık ve huzur nedeniyle bu ilaca ataraktik adı verilmiş, 1955 yılında Amerika'da "Food and Drug Administration" tarafından kabul edilmiş, "Miltown" adı altında piyasaya çıkarılmış, halk tarafından büyük ilgi görerek "Happy pill" olarak adlandırılmıştır.

1947 yılında araştırma laboratuvarlarında elde edilen benzodiazepinlerin tedavi alanına girmesi 1960-1961 yıllarında olmuştur. BRAUHCITSCH, bu ilacın, kaygı, sıkıntı, endişe ve saldırganlık durumlarında etkili olduğunu belirterek ataraktik ve yatıştırıcı olarak kullanılmasını önermiştir.

1952 yılında tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniyazidin yan etkileri üzerinde araştırma yapılırken, ruhsal durgunluk, kaygı ve sıkıntıda etkili olduğu görülmüştür. LAINE ve BUISSON, daha sonra 1957'de KLINE iproniazidin de benzer etkisi olduğunu ileri sürerek depresyon tedavisinde kullanılmasını önermiştir. Bir süre yaygın olarak kullanılan bu tür MAO inhibitörleri yan ve toksik etkileri ve diğer ilaçlarla olumsuz etkileşimleri nedeniyle bugün çok sınırlı kullanılmaktadır. İminodibenzil türevleri üzerinde süregelen araştırmalar sırasında 1957 yılında imipramin bulundu. KUHN tarafından bir nöroleptik olarak kabul edilen bu ilaç daha sonra aynı araştırıcı ile birlikte STECK, KIELHOLZ, LEHMAN, FREYHAN, FAZIO, DELAY, DENIKER tarafından

timoleptik olarak kabul etilmiş ve depresyon tedavisinde o günden günümüze kadar aynı amaçla kullanılagelmiştir.

Ülkemizde psikotrop ilaçlarla yapılan tedaviden alınan sonuçlar ilk olarak 1954 yılında "Acta Neuro-Psycihatrica"nın Ocak sayısında "Psikiyatrik Sendromlarda Nöroleptiklerle Tedavi" adı altında yayınlanmıştır. DAĞYOLU, NOYAN, ÖZAYDIN, BEYGO ve ÖZEK bu çalışmada, klinikte yatan üç hastaya uyguladıkları klorpromazinle elde ettikleri sonuçları bildirmişlerdir.

Aynı yıl içinde, AKSEL Türk Tıp Cemiyeti'nde verdiği bir konferansta klinikte yatan 21 vakada klorpromazinle yapılan hibernasyonun etkilerini bildirmiş, tedavi sonuçlarını, Türk Tıp Cemiyeti mecmuasında yayınlamıştır.

Aynı yıl, ADASAL, psikoz ve psikonevroz vakalarında klorpromazinle yapılan hibernasyondan alınan sonuçları yayınlamıştır.

AKTİN, 1954 yılında Tıp Dünyası'nın Ekim sayısında LEHMANN ve HANRAHAN'ın, klorpromazinle ilgili uzun bir yazısının çevirisini yayınlamıştır. Böylece, 1952 yılında Avrupa'da tedavi alanına giren klorpromazin, 1954 yılında ülkemizde gerek klinik uygulamalarla, gerek ilaca ilişkin bildiri, konferans ve yayınlarla tanınmaya başlamıştır.

1957 yılında, tedavi alanına giren imipraminle ülkemizde ilk klinik araştırma aynı yıl içinde ÖZCAN, KÖKNEL, GÖRGÜN tarafından yapılmış, sonuçlar 1958 yılı Ekim ayında Türk Nöro-Psikiyatri Kongresinde bildirilmiştir.

Trankilizan ilaçların klinik uygulamalarına, yaklaşık olarak diğer ülkelerle aynı zamanda başlanmış, ancak bunlara ilişkin ilk araştırma, 1958 yılında, URGANCIOÚLU'nun meprobamatla yaptığı uzmanlık çalışması olmuştur.

1961 yılında, TÜKEL, benzodiazepinlerin psikonevroz ve epilepsi vakaları üzerindeki etkisini incelemiş ve sonuçları aynı yıl Tıp Dünyası'nda yayınlamıştır. Ülkemizde psikotrop ilaçların farmakolojisi, klinik etkileri ve etki biçimlerine ilişkin ilk kitap, 1965 yılında, KÖKNEL tarafından "Psikiyatride İlaçla Tedavi" adı altında yayınlanmış bu alanda dünyada yayınlanan ilk on kitap arasında yer almıştır. Bugün ülkemizde çalışan ruh hekimleri, Mazhar Osman Uzman, İhsan Şükrü Aksel, Rasim Adasal ve onları izleyenlerin araştırma, çalışma ve yayınlarından yararlanarak çağdaş psikiyatrinin kuramsal ve uygulamalı alanlarında dünyada geçerli düzeye ulaşmışlardır. Ancak, çok iyi bilindiği gibi, ülkemizde, hekimlerden kaynaklanmayan nedenler

yüzünden, klinik psikyatrinin araştırmalarında, çalışmalarında, uygulamalarında bu düzeyi sürdürmek kimi kez çok zor kimi kez de olanaksızdır. Bütün olanaksızlıklara ve zorluklara karşın genç meslekdaşım Dr. M. Emin Ceylan kendi araştırma ve çalışmalarından edindiği görüşlerin ışığı altında konularla ilgili değerli, geçerli, güncel kaynaklardan derlediği bilgilerle "Araştırma ve Klinik Uygulamada BİYOLOJİK PSİKİYATRİ" adlı çağdaş, güncel, çok değerli başvuru kaynağı niteliğinde olması planlanan bu kitabı yazmıştır. Bu kitap MAZHAR OSMAN UZMAN'dan günümüze kadar başvuru kaynağı niteliğinde yazılmış 25. psikiyatri kitabıdır.

Bu kitaplar şunladır;

1. Adasal, R.: Ruh Hastalıkları, Psikozlar. Örnek Matbaası, Ankara (1955).
2. Adasal, R.: Psikonevrozlar. Örnek Matbaası, Ankara (1955).
3. Adasal, R.: Normal ve Anormal Cinsiyet ve Evlilik. Gürsoy Basımevi, Ankara (1957).
4. Adasal R: Medikal Psikoloji. Minnetoğlu Yayınları, İstanbul (1977).
5. Adasal, R: Normal ve Anormal Açıdan Psikososyal Yönleriyle Kişilik ve Karakter portreleri. Minnetoğlu Yayınları, İstanbul (1979).
6. Aksel, I.Ş.: Psikiyatri. İsmail Akgün Matbaası, istanbul (1959).
7. Arkan, N.: Semiyoloji, İzmir (1968).
8. Arkonaç, O.: Psikiyatrik Semptomlar ve Sendromlar. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1987).
9. Ceylan, M.E., Abay E.. Nörotransmiterler ve Depresyon. Nobel Yayınevi, İstanbul (1988).
10. Dinçmen, K.: Deskriptif ve Dinamik Psikiyatri. Atlas Yayınevi, İstanbul (1969).
11. Çifter, I.: Psikiyatri. Şenal Basımevi, Ankara (1986).
12. Gökay, F.K.: Ruh Hastalıkları, Başarı Basımevi, İstanbul (1939).
13. Mental Bozukluların Sınflandırılması. Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Bürosu, Bornova İzmir (1986).
14. Köknel, Ö.: Genel ve Klinik Psikiyatri, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul (1989).
15. Öztürk, O.: Psikanaliz ve Psikoterapi. Sevinç Matbaası, Ankara (1985).
16. Öztürk O.: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Nurol Matbaacılık, Ankara (1988).
17. Psikiyatri. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları, İstanbul (1975).
18. Psikiyatri. İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul (1984).
19. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayımı, Ankara (1981).

20. Songar, A.: Psikiyatri. Gül matbaası (1971).
21. Songar, A.: Psikiyatri Psikobiyoloji ve Ruh Hastalıkları. Serhat Dağıtım. İstanbul (1980).
22. Songar, A.: Temel Psikiyatri. Minnetoğlu Yayınları, İstanbul (1981).
23. Uzman, M.O.: Tababeti-Ruhiye. Kader Basımevi İstanbul (1947).
24. Uzman, M.O.: Psikiyatri. Kader Matbaası, İstanbul (1941).

Bu kitabın 1. cildinde şizofreninin biyolojik yönleri ve tedavisi çağdaş ve güncel bilgilerin, düşüncelerin, görüşlerin araştırma ve çalışmaların yorumların ışığı altında ayrıntılı biçimde işlenmiştir.

Bu kitaba önsöz yazmaktan onur duydum.

Kitabı bizlere kazandıran genç meslekdaşım Dr. M. Emin Ceylan'ı kutlar, başarılı, yaratıcı, verimli araştırma ve çalışmalarının sürmesini, başkalarına örnek olmasını, bu kitap gibi değerli eserlerin çoğalmasını dilerim.

Prof. Dr. Özcan KÖKNEL

YAZARIN BİRİNCİ BASKIYA ÖNSÖZÜ

Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri'nin bu ilk cildi, şizofreniye ayrılmış, 8 bölüm ve 31 alt bölümden oluşmuş ve iki yılda tamamlanmıştır.

İkinci cilt duygulanım ve anksiyete bozukluklarıyla ilgili olacak ve önümüzdeki yıl basıma verilecektir. Üçüncü cilt ise demans ve alkol-madde kullanım bozukluklarını işleyecektir.

Kitap, biyolojik psikiyatri ile ilgili konuları işlemekle birlikte psikiyatrinin entegre bir disiplin olduğundan hareketle yeri geldiğinde psikososyal konulara da değinmektedir.

Konuyla dolaylı olarak ilgisi bulunan ya da ayrıntıya girilmesi gereken noktalarda veya metin içinde geçen bazı terimlerin açıklanması için italik yazıyla ayrı bölümler açılmıştır. Böylece konunun derinliğine, anlaşılabilir biçimde ve bütünsel olarak işlenmesi amaçlanmıştır.

Buna rağmen bazı konuların yeterli biçimde ve her yönüyle ele alınması da mümkün olmamıştır. Örneğin ECT bölümünde ECT'nin etki mekanizması, tek ve çift taraflı uygulamalar gibi konunun temelini ilgilendiren bazı noktalar eksik bırakılmıştır. Bu tür konular diğer ciltlerdeki bölümlerin içinde ayrıntılarıyla işlenecektir. Örneğin 2. ciltte depresyon bölümünde ECT ile ilgili yeni bir başlık açılacaktır.

Psikiyatride, özellikle biyolojik alanda kesin önermeler alınmış değildir. Çalışmalar çoğu kez birbirinin tersi sonuçlar vermektedir. Bu kitap farklı araştırmaları, çelişkili sonuçları, henüz açıklığa kavuşmamış noktaları özellikle belirlemeye çalışmıştır. Zaten biyolojik psikiyatride bugün için "kesin" ya da "az çok kesin" önermeler "genelgeçer" bir çerçeve ve konunun yüzeyel değerlendirmeleri için bile mümkün değildir. Konunun derinliğine ele alınması ister istemez genel bir özetlemenin yerine farklı ve birbiriyle çelişen araştırmaların gündeme gelmesine neden olmaktadır. Ayrıca kitabın bir amacı da zaten bu tür noktaları araştırıcının önüne koymak ve araştırmayı teşvik etmektir. Konuların bu noktalar gözden uzak tutulmadan okunmasında fayda vardır.

Ülkemizde bilimsel kaynak sorunu önemli boyutlardadır. Problemin ağırlığını bu kitabın yazılması sırasında daha fazla hissettim. Eksikliğin giderilmesinde

yardımlarını gördüğüm Hacettepe Üniversitesi Kütüpha-nesi çalışanlarını; çalıştığım hastanenin araştırma merkezi BARİLEM deki Med-Line sistemini yürüten arkadaşlarımı; özellikle de Danimarka'dan Aarhus Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi kütüphane sorumlusu Bayan Inger Vibeke NIELSEN'i burada içtenlikle anmak isterim.

Kitabın tamamlanmasında eşim Dr. Nihal CEYLAN'ın emeği ve sabrı büyük olmuştur. Tablolar ve endeks onun gayretleri ile oluşturulmuştur. Kendisi son iki yılda günlük aktivitesini benim çalışma tempoma uydurarak pekçok şeyden mahrum kalma sabrını göstermiştir. Çok az insanda bulunabilecek bu tavır benim şansım ve cesaretim olmuştur. Onun tevazusunun kabul edebileceği en büyük övgü budur.

Prof. Dr. Özcan KÖKNEL bir önsöz yerine geçebilecek kısa bir psikofarmakoloji tarihi yazmayı kabul etme inceliğini göstermiştir. Dr. Köknel'in Türk Psikiyatrisinde biyolojik yaklaşımı ilk savunan kişilerden olması ve bu niteliği ile bir önsöz yazması kitabın onuru olmuştur. Kendisine teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Peykan GÖKALP; şizofreninin psikososyal yönlerine değinen bir bölümle kitaba önemli bir katkı sağlamıştır. Dr. Gökalp'e titiz çalışması için teşekkür ederim.

Dr. Defne TAMAR'ın, çevirileriyle kitabı zenginleştirdiğine inanıyo-rum, sağolsun.

Dr. Hüsnü ALTUNAY elyazmalarımı okuyarak kitabın dizgisini inanılmaz bir tempoda gerçekleştirdi. O olmasaydı kitap en az bir yıl gecikmeli olarak çıkabilirdi. Kendisine bir teşekkürden daha fazla borcum olduğunu biliyorum.

Sayın Süleyman BODUR yoğun işlerinin arasında baskıyla ilgilenmek duyarlılığını gösterdi. Bu içten tutumundan ötürü teşekkür etmek ve kendisine karşı zaten var olan saygımı daha da derin biçimiyle ifade etmek istiyorum

Sınırlı sayıda okuyucusu bulunan mesleki yayınları yayınevleri basmak istememektedir. Bu durumda yazar bıkkınlık ve usanç verici zorluklar içinde finansman aramak, matbaaların peşinde koşmak, basımdan sonra da dağıtımla uğraşmak zorunda kalmaktadır. Böyle bir çabanın ne kadar verimsiz ve insanı körleştirici bir gayret olduğunu söylemeye gerek yoktur. Muhtemelen bu kitabın dağıtımında da böyle bir broblem yaşanacaktır. Kitaba ulaşamama sorunlarına

karşı bir adres ve telefon numarası vermek istiyorum.

Adres : Dr. M. Emin CEYLAN İncirli Cad. 88/3 Bakırköy İSTANBUL
Tlf : 0 212 660 46 30-31

Bu noktada iki teknik noktayla ilgili açıklama yapmakta yarar görüyorum. Kaynaklar ilgili bölümlerin sonunda verilmiştir. Yalnızca farmakoterapi ile ilgili olan kaynakların herbiri altbölümlerin sonunda değil Farmakoterapi (Bölüm IV) bölümünün sonunda birleştirilerek verilmiştir. Dergiler-den alınan kaynakların gösteriminde kısaltma yapılmış ve yazının başlığı verilmeyip yalnızca yazar ve dergi isimleri gösterilmiştir. Kitaplarla ilgili kaynak gösteriminde ise herhangi bir kısaltmaya gidilmemiştir.

Tıbbi terimlerin kullanılmasında Türkçeleştirme yapılmamış, yaygın kullanım ne ise o terim seçilmiştir. Ancak günlük kullanıma girmiş bazı Türkçe tıbbi terimlerin kullanılmasına da özen gösterilmiştir.

Bütün bunlardan sonra, şu noktayı itiraf etmek isterim. Kitabın eksikliklerinin bulunabileceğini düşünüyorum. Okuyucu tespit ettiği eksiklikleri verdiğim adrese yazarsa bunları sonraki basımlarda ortadan kaldırmam daha kolaylaşacak ve kitap giderek daha eksiksiz ve faydalı hale gelecektir. Okuyucunun beni bu destekten mahrum etmeyeceğinden eminim. Bilginin bu kadar arttığı veya yaygınlaştığı günümüzde geniş hacimli, bütün konuları kapsayan bir kitabın tek bir kişi tarafından kaleme alınmasının çok güç bir iş olduğunu bu çabaya giriştikten sonra farkettim. Ancak belli bir mesafe aldıktan sonra da geriye dönemedim. Şimdi bu noktaya geldikten sonra ise kitabı diğer iki cildiyle birlikte her şart altında tamamlamayı mesleki onurum olarak görüyorum.

Son olarak okuyucunun hoşgörüsüyle bir parantez açmak istiyorum.
İnsan canlısı sevgili dedem M. Emin Bodur ben yaşama başlamadan hayatı terkedip gitti. Bugün ailecek sahip olduğumuz herşeyi ona borçlu olduğumuzu biliyorum. Kitabı ismini taşıdığım bu aziz insanın anısına adıyorum.
Okuyucuya en derin saygılarımla

M. Emin CEYLAN
Haziran, 1993; Yenice/Çanakkale

İKİNCİ BASKIYA ÖNSÖZ

Araştırma ve Uygulamada Biyolojik Psikiyatri'nin birinci cildi olan Şizofreni kitabının ikinci baskısını yapmış olmaktan memnun olduğumu bildirmek isterim. Bu baskıda bazı bölümlere yeni ilaveler yapmayı uygun bulduk. Bu konuda yakın yardımlarını gördüğüm Dr. Dilek Taşçı'nın ismini burada özel olarak anmak isterim. Yine kitabın düzenlenmesinde her zamanki desteğim Dr.Osman Önal'ın yardımlarını gördüm. Kitabın dilinin düzeltilmesine yakın dostum Meltem Bal yardımcı oldu, kendisine teşekkür ederim. İkinci baskının yapılmasında Astra Zeneca İlaç Firması özel bir destek verdi kendilerine teşekkür etmek isterim. Okuyucuya yararlı olması dileğiyle

M. Emin CEYLAN
Mart, 2002, Bahçeşehir/İstanbul

ÜÇÜNCÜ BASKIYA ÖNSÖZ

Değerli meslektaşlarımız, Araştırma ve Klinik Uygulamada BİYOLOJİK PSİKİYATRİ'nin birinci cildi olan şizofreni'yi uzun bir aradan sonra üçüncü baskıya hazırlamış bulunuyoruz. Bu baskı, diğer basımlardan farklı olarak, Türkiye'de kendi alanında önde gelen bilim adamlarınca hazırlanmış ve bu nedenle içerik genişlemiş ve konular eski basımlara göre daha derin biçimde işlenmiştir.

Yazar sayısının artması, dil birliğini güçleştirmiş, bu konudaki aksaklıklar bir dereceye kadar giderilmeye çalışılmış, buna rağmen üstesinden gelinemeyen bazı zorluklar da göz ardı edilmiştir.

Hacmin genişlemiş olması BİYOLOJİK PSİKİYATRİ'nin birinci cildi olan Şizofreni kitabının mecburen iki ayrı cilt halinde yayınlanmasını zorunlu kılmıştır. İlk ciltte şizofreni etiyolojisi ve kliniğine yer verilirken, ikinci cilt tümüyle şizofreni psikofarmakolojisine ayrılmıştır.

Kitap yaklaşık olarak iki yıl gibi bir zamanda tamamlanmış, yazarlar arasında eşgüdümü ve eşzamanlılığı sağlamak noktasında sorunlarla karşılaşılmış, her çalışmada olabilecek bu tür zorluklar zaman içinde çözüme kavuşturulmuştur.

Kitabın finansmanıyla ilgili olarak da problemlerle karşılaşılmış, bu nokta da Eli Lilly'nin verdiği katkılarla çözüme ulaşılmıştır.

İlk baskısı 1993 yılında yapılan kitabın her baskıda yenilenerek üçüncü baskıya ulaşması, kaynak devamlılığı açısından sevindirici bir noktadır ve bu konudaki diğer benzer kitaplarla beraber, kendisini takip edecek kitaplara örnek oluşturmaktadır. Bir kitap yazılabilmektedir, fakat onu yıllar boyu kaynak toplayarak yeni baskılara hazırlayabilmek, sanırız ki güçlük buradadır.

Kitabın, değerli meslektaşlarımıza, psikiyatri asistanlarına ve tıp fakültesi öğrencilerine hayırlı olmasını diler, başta yazarlarımız olmak üzere emeği geçen herkese teşekkür eder, saygılar sunarız.

M. Emin CEYLAN **Mesut ÇETİN**

İstanbul, 2005

İÇİNDEKİLER

1. Cilt

Sayfa

Yazar Bilgileri

Doç. Dr. Emin Ceylan
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
K4 Servisi Şefi
Bakırköy-İstanbul
meceylan@superonline.com

Prof. Dr. Mesut Çetin
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Psiyatri Kliniği Direktörü
Kadıköy - İstanbul
mesutcetin@yahoo.com

Prof. Dr. Meral Berkem
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD Başkanı
Altunizade - İstanbul
meralberkem@superonline.com

Doç. Dr. Cengiz Başoğlu
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Psiyatri Kliniği Öğretim Üyesi
Kadıköy - İstanbul
cengizbasoglu@gmail.com

Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay
GATA Farmakoloji AD Başkanı
Etlik - Ankara
tuzbay@gata.edu.tr

Prof. Dr. Işık Tuğlulular
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İlaç Araştırma Enstitüsü Müdürü
Bornova - İzmir

Doç. Dr. Mustafa Yıldız
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD Öğretim Üyesi
Kocaeli
myildiz60@superonline.com

Doç. Dr. Ali Saffet Gönül
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD Öğretim Üyesi
Bornova - İzmir
saffet@med.ege.edu.tr

Doç. Dr. Hasan Herken
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD Öğretim Üyesi
Denizli
hasanherken@hotmail.com

Doç. Dr. Özcan Uzun
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Psikiyatri AD Öğretim Üyesi
Etlik - Ankara
ouzun@gata.edu.tr

Doç. Dr. Tümer Türkbay
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD Başkanı
Etlik - Ankara
tumerturkbay@yahoo.com

Doç. Dr. Servet Ebrinç
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Psikiyatri Kliniği Öğretim Üyesi
Kadıköy - İstanbul
sebrinc@superonline.com

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar Semiz
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Psikiyatri Kliniği Öğretim Üyesi
Kadıköy - İstanbul
semizub@yahoo.com

Bölüm 1

PSİKİYATRİNİN KISA TARİHİ

Hazırlayan:

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

Tarih öncesi kültürlerde ruh hastalıklarının kötü ruhların ve şeytan gibi doğaüstü güçler tarafından yapılan hastalıklar olduğu düşünülmüş; bu eylemleri kontrol etmek üzere sıkça büyüye ve şamanizm uygulamalarına yer verilmiştir. Şamanizm, halen ilkel bir din olarak bir çok toplumda sürmektedir. Bir taraftan o toplumun hekimi olan şaman, diğer taraftan bazı doğaüstü güçleri kendinde topladığına inanılan bir kişi olarak ortaya çıkmaktadır. Şaman ile hasta arasındaki paylaşma ve duygusal yakınlaşma hastanın emosyonel boşalmasına neden olup; iyileşme ortaya çıkar.

Ruh hastalıklarının yorumlanmasında doğaüstü güçlerin etkisi hep olmuş ve binlerce yıl böylece devam etmiştir. Firavunlar döneminde Eski Mısır'da yaşamın düzenleyicisi Nil ve Nil'in taşması idi. Nil'in taşmasının bilinmesi ile mahsul alma tahmin edilebiliyordu. Bunu bilebilmek için de ölülerin ruhları ile iletişim önemliydi. Bu iletişim rüyalar vasıtasıyla olduğu için, ölülerle rüyalar yolu ile ilişki kurma, bu hastalıkları yorumlamada ve tedavide ön plana çıkmıştır. Hint kültüründe ise, psikiyatrik ilgi şeytan ve onun insanlar arasındaki temsilcileri üzerine çevrilmiş ve ruh hastalıklarının yorumu ve tedavi kaynaklarını buradan almışlardır. Diğer taraftan Çin kültüründe de psikiyatrik hastalıkların zararlı ruhlar tarafından aklın istila edilmesi ile başladığına inanılır ve bunları özel rahiplerin seremoniler ve bazı dualar ile çıkarması başlıca tedavi yöntemini teşkil ederdi. Çin ve Japon kültüründe gözlenen enteresan bir olgu da tilki nin bir çok akıl hastalıklarındaki rolüne aittir. Tilkinin bu kültürdeki yeri Batı kültüründeki cadı nın yeridir. Belki de tilkinin Çin ve Japon köylüsüne yaptığı zararlar ona bu rolün verilmesine yol açmıştır (1-3).

ANTİK YUNAN ve ROMA

Tıbbın ilk insanla birlikte başladığı söylense de, genelde kabul görmüş olan ilk tıp büyüğü Aesculapius'dur. Kendisinden ilk kez İlyada'da Homeros bahsetmiştir: "Çağır Asklepios oğlunu, kusursuz hekimi" demektedir. Önce Zeus'un gazabıyla yıldırım çarpmasıyla öldürülen Asklepios daha sonra yine Zeus tarafından tıp tanrısı olarak ilan edilir. Tıp amblemlerinde yer eden, temeli doğu kültürüne dayanan ve tarihi M.Ö. 3000'lere uzanan yılan figürü de,

Asklepios ve O’nun asası ile bütünleşmiştir. Hatta Asklepios sözcüğünün grekçe “Askalabos” sözcüğünden geldiği söylenir ki, bu da yılan anlamına gelmektedir. Asklepios’un şifa veren gücünü yılandan aldığı, halkın da adaklarını Asklepios’a değil de bu yılana sunduğu söylenir. Öyle ya da böyle, yılanlı asası ile Asklepios tıp tarihinin önemli dönemeçlerinden birini tutan bir sembol olarak yerini almıştır. GrekoRomen kültürde de akıl hastalıklarının ortaya çıkışının açıklanması zamanın genel dünya görüşü ile benzerlik göstermekte idi. Halk ruh hastalığını Mania ve Lyssa gibi kötü tanrıçalar tarafından etki altına alınması tarzında açıklar; bilhassa ağır durumlarda kapatma ve zincire vurmakla hasta eden tanrıçanın bu durumdan kurtulmak için şahsı bırakıp gideceğini düşünürlerdi. Bunu bir tür homeopati (hastalığı aynı hastalık yapıcı ile yok etmek) gibi görmek mümkündür. Bunun yanında hastalara bazı meyve ve hayvansal maddeler vererek iyileştirme yolları aranıyordu (2-4).

M.Ö. 4. yy.da tıp tarihi açısından çok önemli bir aşama Hipokrat'ın yazılarında ortaya çıkmıştır. Hipokrat dört beden sıvısının (kan, kara safra, sarı safra ve balgam) ve bunlara neden olan dört temel doğal olayın (sıcak, soğuk, nem ve kuruluk) akıl hastalıklarının oluşunda değişik tarzlarda etkileri olduğunu ileri sürdü. Kişiler şu mizaç gruplarında toplandılar (Sanguin - Kanlı, Kolerik - Sarı safralı, Melankolik - Kara safralı, Flegmatik - Balgamlı). Bu yaklaşımın önemi ruh hastalıklarının da bilinmeyen güçlerden değil beden işleyişinin aksamasından olabileceğinin ortaya atılmasıdır. Hipokrat'ın yazılarından aşağıdaki iki parça yaklaşımındaki bilimsel seviyeyi ortaya koymaktadır (2,3):

"Artık mukaddes hastalığın (yani epilepsi) diğer hastalıklardan farklı olarak ilahî veya mukaddes olduğunu zannetmiyorum, buna karşın o da özel bir karakter ve nedene sahiptir. Diğer hastalıklardan çok farklı olduğu için insan bilgisizlik ve hayretle ilahî bir ziyaret olarak görmüştür."

"İnsan bilmelidir ki neşe, hoşnutluk, gülme, sporlar, acı, üzüntü, karamsarlık ve matem yalnızca beyinden gelir. Ve bununla, özel bir tarzda, sezme ve bilgiyi elde eder; görür ve işitiriz. Ve aynı organla deli ve çılgın olunur; korkular ve dehşet bazen gece, bazen gündüz bizi etkisine alır."

Hipokrat'ın yazılarının bilimsel önemi çok açıktır. Birçok alanda aklın ve mantığın hakim olduğu Klasik ve Helenistik çağın hekimlikte ve ruh hastalıklarının yorumlanmasında vardığı aşama çok önemlidir. Filozofik yönden Eflatun'un iştah, mantık akıl ve mizaç olarak ruhu üçe bölmesi çağımızın yaklaşımlarına da benzerlik göstermektedir. Sağlığın beden ve akıl uyuşumu olduğu kavramı da Eflatun'un buluşudur (2).

Roma'da ise, akıl hastalığı olanlar Etrüsk inançları etkisinde ihmal edilmiş, çevreden kovulmuş ve dışlanmışlardır. Akıl hastaları yasal haklarından mahrum tutulur ve gerektiğinde bir akrabanın denetimine verilirlerdi. Bununla beraber Roma döneminde Asclepiades, Celsus ve özellikle Galen'in (Bergama'da) akıl hastalıklarına tıbbi yaklaşımları halkın görüşlerinden ayrıdır. Sezar döneminde yabancı doktorların Roma'da çalışmalarına izin verilince tıpta Grek etkisi devam etti. Küçük Asya'dan gelen Asclepiades sıvılar teorisini reddederek, Democritus'un atomik teorisine uygun açıklamalar ve yorumlar yaptı. Ateşli ve ateşsiz akıl hastalıklarını ayırt etti ve illüzyon, hallüsinasyon arasındaki farkı gösterdi. Hallüsinasyonlu hastaların karanlık korkusuna dikkati çekerek aydınlık oda tedavisini önerdi (2).

De Re Medica adlı sekiz ciltlik kitaplarının 3. cildinde Celsus hasta hekim ilişkileri, psikoterapi, grup ve uğraşı çalışmalarını yazdı. Yine Anadolu'da Bergama'da doğan Galen, Hipokrat görüşlerinin etkisi altında Roma'da eklektik bir tıp uygulaması ile uzun yy.lar batı tıbbında etkisini sürdürdü. Ruhsal hayatı onun da şehvet, hırçınlık ve akıl güçleri şeklinde üçe bölmesi ve bunları sırası ile karaciğer, kalp ve beyine yerleştirmesi uzun yy.lar önemli derecede dikkati çekmiştir (2).

Bu arada Cicero'nun M.Ö. 1. yy.da tutkular üzerine yazdıkları önemlidir. Tutkuları huzursuzluk, korku, zevk ve şiddetli arzu (Libido) olarak sınıflarken libido terimini ilk defa ortaya attı. Bunun dışında Roma'lılar ünlü Roma Hukuku (Corpus Juris Civilis) içinde adli psikiyatriyi yasallaştırdılar. GrekoRomen döneminin içinde rüyaların yorumlanması, uykudan tedavide yararlanma, M.S. 1 2. yy.'larda akıl hastalarına gerçek insancıl yaklaşımı da belirtmek gerekir. Sözle tedavide "Kendini Bil" cümlesi önemli bir yer tutuyor ve dinamik yaklaşımı müjdeliyordu (2).

BATI TIBBINDA İZ BIRAKAN HEKİMLER:



Hipokrat (MÖ. 460-377):

İstanköy, Rumca Kos adasında doğmuştur. İstanköy adası Gökova körfezinin girişinde, Bodrum ve Datça yarımadaları arasıda dar ve uzun bir adadır. Hipokrat, bu tapınağın bulunduğu Kos Adasında MÖ 460 yılında dünyaya geldi. Babası ve dedesi de bu tapınakta doktorluk uğraşı içindeydi. Baba tarafından Asklepios'un on yedinci kuşaktan, anne tarafından da ünlü kahraman Herakles'in yirminci kuşaktan torunu olduğu söyleniyor. Asklepios'a hizmet soydan geçme olduğundan diğer akrabaları gibi hem rahip hem hekim oldu. Çocukların okulu

bıraktıkları yaş olan 13 yaşındayken yapılan bir törenle tapınağa kabul edildi. Tapınaktaki törenlere katılıyordu. Eğer hastalar evlerinden çıkıp tapınağa gelemeyecek kadar hastaysalar babasının ve büyükbabasının yanında hasta muayenelerine gidiyordu. MÖ 5. yy.da hekimler tüm yaşamlarını tapınakta kapalı olarak geçirmiyorlardı. Çoğu kez rahipliği bırakıp gezici hekimler olarak kentten kente dolaşıyorlardı. Genç Hipokrat da böyle yapacaktı. İnsanı inceleyip en uygun ilacı vermekte ustaydı. Makedonya kralını ve Abdera'lı filozof Demokritos'u iyi ettiği biliniyor. Ünü arttıkça hakkında efsaneler uydurulmaya başlamıştı. Bunlardan biri Atina'yla Sparta arasında çıkan bir savaşla ilgilidir. Savaş sırasında Atina'da veba salgını baş göstermişti. Birçok insan bu hastalığın pençesindeydi. Hipokrat yanında birçok öğrencisiyle birlikte, önü sıra bu afeti kovarak koşup geldi. Yolda bir şeyin farkına vardı: Demirciler ve ateşten yararlananlar hastalığa tutulmuyorlardı. Bunun üzerine dört yol ağızlarında büyük odun ateşlen yaktırarak havayı temizletti ve hastalık önlediği şeklindedir. Halbuki, gerçek Atina'daki salgının veba değil çiçek salgını olmasıdır. Odun ateşi de bunabir yararı olamazdı. Bir başka gerçek de Hipokrat'ın Atina'ya hiçbir zaman gitmemiş olmasıdır. Fakat ünü o kadar büyüktü ki, hakkında efsaneler çıkmış hatta bunlara mucizeler yüklemişti. Hipokrat'ın yaşamıysa efsanelerden uzak, sade ama dönemin tıbbi yöntemlerine dayanan bir çalışmayla geçiyordu, işlek bir pazar yerinin kurulduğu küçük bir kasabadaydı muayenehanesi. Geleneğe uygun olarak kapının üzerindeki lento denen atkı taşına hekimlerin tabelası oyulmuştu. Bir hacamat şişesiydi bu ve yoldan gelip geçenlere içeride ne yapıldığını anlatıyordu. Kapı büyük bir odaya açılıyordu; hekim, muayenelerini burada yapıyordu. Pencerenin yanında biri hekim biri de hasta için olmak üzere iki iskemle vardı. Bunların hemen yanı başında yaraları yıkamak için kullanılacak suyun konacağı büyük bronz leğen bulunmaktaydı. Aletler duvara oyulmuş dolapların içine yerleştirilmişti. Cerrahi dolabında düz ve eğri bisturiler, hacamat için deriyi çizmekte kullanılan neşterler, dişçi kerpetenleri gibi aletler yer alıyordu. Buradaki en etkileyici aygıt kırıkları ve çıkıkları gidermeye yarayan makinedir. Tarlalarda kullanılan çiftçi tırmıkları kadar büyük, tahtadan bir çeşit karyoladır bu. Her iki ucunda birer çıkrık vardı. Birisi bacağı çekmeye diğeriyse kırık kemiğin parçalarını yerine koymadan önce birbirlerinden ayırırken hastayı yerinde tutmaya yarıyordu. Bu aleti kullanmak için dört kişi gerekiyordu.


Kolu çıkan bir hastanın tedavisi.

Hipokrat, tedavi alanında haşhaş ve ayfondan yararlanmış, başta melankoli olmak üzere; acı, ağrı, solunum güçlüğü, bedensel bitkinlik, halsizlik, yorgunluk, kasılma durumlarında; ruhsal taşkınlık ve tedirginlik gösteren histeri nöbetlerinde afyon sütü kullanmayı önermiştir.

Hipokrat, hastaların yalnızca fiziksel tedavisiyle de değil onların ruhsal tedavisiyle de ilgileniyordu. Ona göre doktor hastaya her yönden rahatlık vermeliydi. Hipokrat koyduğu birçok ilkeyle de gelecek kuşak doktorları en çok etkileyen, efsanevi bir doktor olarak öldüğünde oldukça yaşlıydı. Birçok öğrenci yetiştirmişti. Efsaneye göre mezarının üzerinde arılar yuva yapmıştı ve ürettikleri bal da çocuklardaki pamukçuk hastalığına iyi geliyordu. Tıbbı, kötü ruhların elinden alıp doktorların bilimsel bir biçimde uygulamaya başlamasını sağlayan kişidir Hipokrat. Bu anlamda tıbbın babası adını hak eder.

Hipokrat'ın gerçekleştirdiği büyük bir atılım olsa da aslında bilim hep ağır aksak yürümüştü eski çağlarda. Tıp da bundan nasibini aldı elbette. Bin beş yüz yıl boyunca Avrupalı hekimlerin temel bilgi kaynağı insan vücudu olmadı. Bunun yerine eski Yunan doktorlarının çalışmalarını temel almışlardı. "Bilgi", bilimin önünde bir engel haline gelmişti. Klasik kaynak, bağnazca saygı duyulan bir engeldi.

VI. Mithridate (MÖ: 192-153):
Sinop dolaylarında doğmuştur. Sinop dolaylarında kurulan Pontus Krallığının beşinci kralı Mithridate'in oğludur. Büyük bir imparatorluk kurmak çabasına girmiş, birçok ülkeyi egemenliği altına almış, birçok ülkeyle savaşmıştır. Mithridate'in içinde bulunduğu ortamda "ölmemek için öldürmek" düşüncesi egemen olduğundan, Mithridate, türlü zehirlere karşı kendisini ve yakınlarını korunmak için panzehirler araştırmıştır. Savaş tutsaklarına önce zehir sonra panzehir vererek insan üzerinde deneyler yapmıştır. Araştırmaları sırasında haşhaştan elde edilen afyonun hem zehir hem de panzehir olduğunu saptamış; afyon sütüyle birçok bitki özsuyunun karışımından yapılan ve "Mithridatum" adı verilen ilacın türlü acılara, sıkıntılara, tedirginliklere iyi geldiğini yazmıştır. Bu ilaç daha sonra "Tiryak" (Theraque) adıyla Galen tarafından kullanmıştır.

Theophrastus (M.Ö. 1. yy.):
Bitkiler ve onlardan ilaç elde edilmesini anlatan kitaplar yazmış, günlük, kekik, rezene, karabiber, atropa belladona, bahçe nanesi gibi bitkilerden elde edilen ilaçların ruh hastalıklarına iyi geldiğini belirtmiş, bu arada afyon sütünün ağrılı ve sıkıntılı hastalıklarda en iyi deva olduğuna işaret etmiştir. Avrupa'da yeni çağa gelinceye kadar haşhaş, afyon ya da içinde afyon bulunan ilaçlar ve maddeler ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır.

Celsus (M.S.: 100 yıl):
Asıl adı Aulus Cornelius olan, Celsus'un milattan sonra 100. yıl dolaylarında Roma'da yaşadığı bilinmekte ancak doğum ve ölüm tarihleri kesin olarak

bilinmemektedir. Celsus'un Roma İmparatoru Sezar döneminde, İtalya'da Verona kentinde doğduğu, tıp eğitimi gördüğü, hekim ve cerrah olduğu, cerrahi girişimlerde kullanılan araçlar yaptığı, bunların kullanımını anlatan kitaplar yazdığı; hekim-hasta ilişkileri üzerinde durduğu bilinmektedir. Cerrahi alanında çalışması, yanında bütün tıp dallarıyla ilgilenmiş, çağının tıp kuramları ve uygulamalarını gözden geçirip, değerlendirerek "Tıp Sanatı Üstüne" (De Arte Medical) adlı yapıtını yazmıştır. Bu yapıtta, Hippokrat'dan kendi yaşadığı çağa kadar, Roma ve Yunan tıbbında kimyanın gelişmesini ve tarihini gözden geçirmiş; koruyucu hekimlik, sağlığın korunması konularında ilginç önerilerde bulunmuştur. Celsus, söz konusu yapıtında, baştan ayağa kadar bütün bedensel hastalıkları tanımlamış, baş hastalıkları arasında, ruh ve sinir hastalıklarına da yer vermiştir. Celsus, ruh ve sinir hastalıklarını beş grup altında toplamış, Hipokrat gibi, birdenbire başlayan ateşli ruhsal hastalıklara "Phrenitis"; ateşsiz olanlara "Mania" adını vermiş; ayrıca, bilinç bulanıklığını, derin uykusu (Lethargus), melankoliyi tanımlamıştır. Sara hastalığını (Morbus Mitialis) başlığı altında ayırmış; histeriye döl yatağı hastalıkları arasında yer vermiştir. Ruhsal yaşantının, beyinde, kalpte ve karaciğerde yerleşen akıl, cinsellik, tedirginlik gibi güçlerden kaynaklandığını ileri süren, Celsus, ruhsal tedaviler, grup tedavileri ve uğraşı tedavisi üzerinde de durmuştur.

Dioskoridis (Pedanius) (M.S:100-?):
Dioskoridis, milattan sonra 100 yılında Adana'da Anazarba (Cilicie) (Hemete) kasabasında doğmuştur. Yaşamının büyük bölümünü yaşadığı bölgede bulunan bitkileri incelemekle geçirmiş, tedavi alanında kullanılan bitkilere ilişkin bilgi toplamıştır. Roma ordusuna katılmış, orduda hekim olarak çalışmış, Roma ordusuyla birlikte, İspanya, İtalya ve Yunanistan'a gitmiş, oralarda yetişen bitkileri inceleyerek tıp alanında, tedavide kullanılan, bitkilerden elde edilen ilaçlara ve bunların uygulama alanlarına ilişkin bilgileri toplayan kitaplar yazmıştır.

Yirmi beş cilt olduğu sanılan bu kitaplardan ancak üç cildi bulunabilmiştir. Bu üç cilt içinde, "Peri Hules İatrika" başlığı altında haşhaş ve afyona ilişkin bilgiler vermiş, uzun süre afyon kullananlarda ortaya çıkan zararlı etkileri anlatmış, afyonun beyinde yarattığı bozuklukları belirtmiştir. Ayrıca, içinde afyon sakızı bulunan "afyon gözyaşı" adı verilen ilacın ağrılı, sıkıntılı durumlarda, içinde afyon sütü bulunan "afyon başı [Diakodan) adı verilen ilacın ağrılı hastalıklarda ve öksürükte iyi geldiğini yazmıştır. Bu ilaç, daha sonra öksürük ilacı olarak kullanılan, afyondan elde edilen "afyon başı" anlamına gelen, "kodon" ve "ile" anlamına gelen "dia"dan türetilen "kodein"inin benzeri olarak uzun yıllar kullanılmıştır. Dioskoridis'in kitapları, Roma'da "Tıp

Maddeleri" (Materia Medica) adıyla toplanmış, 1398 yılında, Sarasin tarafından Latinceye çevrilmiş, 1499 yılında Alde Macuce tarafından basılmıştır.

Galen (M.S.:131-201):

Latince asıl adı Claudius Galenus olup, eski Yunanca Klaudius Galenos olarak yazılmıştır. İngiliz kaynaklarında Galen, Fransız kaynaklarında Galen, Türk kaynaklarında Galen olarak yer almıştır. Bugün İzmir iline bağlı bir ilçe olan, Roma çağında, Pergamon ya da Pergame olarak bilinen Bergama'da doğmuştur. Galen'in önemli araştırma ve çalışma alanlarından biri botanik, ilaç yapımı ve uygulaması olmuştur. Galen, başta haşhaştan elde edilen afyon olmak üzere, yaşadığı çevrede yetişen, güzel avrat otu (atropas belladonna) ya da banotu (hyoscyamus niger), ebicehil karpuzu (cologuinte) ve (helleboius) üzerinde çalışmalar yapmıştır.

Özellikle, afyon içeren ilaçlar üzerinde çalışan Galen, bu ilaçlara deva (panacea) panakeia) adını vermiş; bunların bedensel ve ruhsal hastalıkların yol açtığı bütün acıları, ağrıları, endişeleri, kaygıları, korkuları, sıkıntıları düzelttiğini ileriye sürmüştür. Galen, afyonla ilişkili olarak şunları yazmıştır: "Afyon zehirli bir maddedir. Ancak, az miktarda kullanıldığında bütün uzun süren baş ağrılarını, baş dönmelerini, bulantıyı, kusmayı, görme ve işitme bozukluklarını, solunum güçlüklerini, öksürüğü, kan tükürmeyi, ateşli hastalıkları, sarılığı, zayıflığı, cüzzamı, sarayı, bütün öldürücü hastalıkları ve melankoliyi iyi eden dayanıklı, etkili, güçlü bir devadır".

Bedensel ve ruhsal hastalıkların tedavisinde afyona büyük değer veren Galen, bu maddenin besin maddeleri arasında da yer alması görüşünü savunmuş ve afyon içeren besin maddelerinin tarifini vermiştir. Galen'in bu önerileri yaşadığı Batı Anadolu topraklarında ve Roma'da afyon içeren ekmek, macun, şeker, tatlı gibi besin maddelerinin dükkanlarda ve sokaklarda satılmasına neden olmuştur. Önce Mithhridate, sonra Galen, daha sonra Andromachus tarafından desteklenen bu görüş, içinde afyon bulunan ekmek, macun, şeker, tatlı gibi besin maddelerinin toplum yaşamında yer almasına yol açmıştır.

Bugün Manisa'da kullanılan ancak içinde afyon bulunmayan mesir macunu bu görüşün sonucu yerleşen bir gelenek olmuştur. İçinde afyon bulunan deva adını alan ilaçlarla söz konusu besin maddelerinin yaygın biçimde kullanılması afyona karşı bağımlılık yaratmış, bu maddeleri kullananlar bırakmak istememiştir. Bu nedenle, bir süre sonra içinde afyon bulunan maddelere tiryak (Theriaque) adı verilmiş, Batı'da bu maddelerin konulması için çok değerli ve süslü porselen kaplar yapılmıştır.

İyon uygarlığı çağında, Galen döneminde, hastalar, bugünkü muayeneleri andıran, "laterion " adı verilen, özel yerlerde muayene edilir, hekim tarafından önerilen ilaçlar "apotheca" adı verilen ve eczanelerin başlangıcı olan yerlerde yapılır, ayrıca Galen tarafından önerilmiş olan "Panacea" ve diğer afyon içeren ilaçlar "Apotheca"larda hazır bulundurulur, ilaçların Galenéin önerilerine uygun hazırlandığını, denetiminden geçtiğini ve güvenle kullanacağını belirtmek için üzerlerine, "Terra Sigillata" denilen simgeler konulurmuş. "İlaçlara güven sağlayan marka" anlamına gelen ve kilden yapılmış mühürlerle basılan bu simgeler, önceleri, keçi başı resmi olup, zamanla, Tanrıça Diana'ın başının resmine dönüştürülmüştür. Bu mühürlerin üzerindeki resim kalıplarının biçimi her yıl değiştirilerek ilaçların yıllık denetimden geçmesi sağlanırmış.

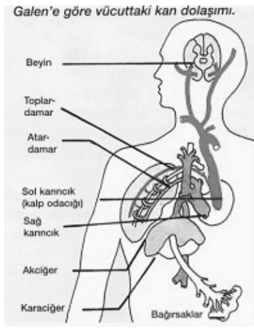
527-565 yıllarında yaşayan, Büyük Bizans İmparatoru I.Justinian, bütün hastalıkları, tedavi yollarını, afyon ve bazı bitki kabuklarından elde edilen ilaç tariflerini kapsayan on iki ciltlik bir ilaç kodeks, yayınlatmıştır. Bu kodekste, sözü edilen afyonlu karışma, içindeki yapraklar köpek diline benzediğinden "kuon-kunas" (köpek) ve "glosse" (dil) sözcüklerinden türetilen "Masse de Cynoglosse" adı verilmiştir. Bu madde bugün Fransız kodeksinde bulunmaktadır.



Bütün bilimsel yazılar arasında, Aristo ve Batlamyus hariç, hiçbiri Galen'inkiler kadar etkileyici olmamıştır. Yunanlı bir ailenin oğlu olan Galen (Kalinos) on beş yaşında eczacılık öğrenmeye başlamıştı. Yirmi yaşına kadar İzmir ve İskenderiye'de bilim adamlarıyla birlikte çalıştıktan sonra gladyatörlerin doktorluğunu yapmak üzere doğduğu kent olan Bergama'ya döndü. Kadavraların incelenmek amacıyla kullanılmalarının yasak olduğu bir dönemde, gladyatörlerin yaralarını inceleyerek bir şeyler öğrenmeye çalıştı.

Roma'ya taşındığında bazı yüksek düzeydeki hastaları iyileştirdi. Bu sırada tıp alanında dersler de veriyordu; bir süre sonra imparator Marcus Aerilius ve oğlu Commodus'un resmi doktoru unvanını aldı. Galen, eskiçağdaki yazarların en verimlilerinden biriydi. Anatomi, psikoloji, hitabet, gramer, drama ve felsefe alanında beş yüz kadar yapıt verdiği söylenir. Kendi çalışmalarının düzeniyle ilgili bir çalışması da dahil olmak üzere yüz kadar yapıtı halen mevcuttur.

Galen'in yazıları uzun olmalarına karşın, şanslı rastlantılarla kendinden sonraki kuşaklara kalmış ve onları etkilemiştir. Kendinden önce gelen tıp bilginlerinin



Galen'e göre vücuttaki kan dolaşımı.

çalışmalarını toplamış ve düzenlemiştir. Tıbbi işlemlere yönelik kendi felsefesini geliştirmiştir. Bilimin kümülatif olduğunu düşünüyordu, ilerlemekte olan bir doktor, Hipokrat ve daha önce gelen bütün otoriteleri öğrenmeliydi. Ona göre tıbbın kuşkucu yapısı, Roma'nın ülkelere dağılan yollarına benziyordu. Ataları vahşi doğada ilk yolları açmışlar, sonra gelen kuşaklar da yollara köprüler kurarak bunlara bir şeyler eklemişlerdi. Galen meslektaşlarını, deneyim edinirken "kendilerini hastalarını iyi edecek bilgi birikimine odaklama" konusunda uyarıyordu. Kalp atışları üzerinde özellikle durmuş ve damarlarda başkalarının düşündüğü gibi hava değil, kan dolaştığını göstermişti. Tanı konusunda çok başarılı olduğu biliniyordu. En etkileyici çalışması yedi yüz sayfalık "Bedenin Parçalarının Yararları Üzerine" adlı yapıtıdır. Bu yapıtında tüm organların yapısını ve işleyişini anlatır, ilk kitabı olan "El"de şunları yazar:

"İnsan tüm hayvanlar içinde en akıllı varlıktır ve eller akıllı bir hayvanın sahip olabileceği en uygun organdır. Anaksagoras'ın dediği gibi insan elleri olduğu için en akıllı değil, tersine Aristo'nun dediği gibi en akıllı olduğu için elleri olan varlıktır, insanın sanatta başarılı olmasının nedeni elleri olması değildir. Eller birer araçtır, müzisyenin enstrümanı ya da demircinin maşası gibi... Her ruhun âtıl bir kapasitesi vardır; ama bunu eyleme dönüştürecek cihazlar olmadıkça, doğanın verdiği yetenek atıl kalmaya mahkûmdur."

Şöyle diyordu Galen: "Eğer biri doğadaki olayları gözlemlemek istiyorsa anatomi kitaplarına değil, kendi gördüklerine inanmalı... ama yalnızca okumakla yetindiği sürece tüm eski anatomistlere inanmaya daha eğilimli olur."

Tarihin bilinen akışı içinde Galen'in kitapları kabul gören yapıtlar düzeyine gelirken kendi kişiliği unutulmuştu. Galenizm yy.lar boyunca doktorların egemen dogması oldu. Yunanca yazdığı için ilk etkilediği yerler İskenderiye, Roma İmparatorluğunun doğu uçları ve komşu müslüman devletler olmuştu. Müslüman dünyası onun yapıtlarını Arapça'ya çevirdi ve kendine örnek aldı; öyle ki İbn-i Sina için İslam'ın Galen'i tanımlamasını yapacak kadar yüceltilmişti.

Galen'in ünü yy.lar boyunca sürdü. Rönesans'ın en çağdaş tıp profesörleri bile insan bedeni imajını Galen'in yapıtlarında aramışlardı. Ancak, Galen'in anlattıklarının çoğunu hiçbir zaman görmediği şeyler oluşturuyordu. Bin beş

yüz yıl boyunca onun sözleri insan anatomisi için temel alındıysa da Galen bir kadavrayla hiç çalışmamıştı. Kendi verdiği bilgilere göre yalnızca iki kez vücudun iskelet yapısını inceleyebilmişti. Bunlardan biri etleri kuşlar tarafından yenmiş, diğeri de nehirde boğulmuş iki cesetti. Romalı yetkililer o dönemde insan vücudunu incelemek amacıyla da olsa parçalamayı yasakladığından, dış anatomi için maymunlara, iç anatomi için de domuzlara başvuruluyordu, insana en çok benzeyen hayvanlardaki bulguların insanda da olacağı varsayılıyordu. Anatomi bilgilerinin kaynağı olarak Galen'in verilerini seçen sonraki kuşak doktorlar, bu hatadan etkilendiler. Böylesi işleri kolaylaştırıyordu.

ORTA ÇAĞ'DA BATI ALEMİNDE TIP

Orta çağ tarih içinde çok tartışmalı bir dönemdir. Başlangıç ve bitiş tarihleri bile değişik yerlere konmaktadır. Tıp bilmi açısından Orta çağ'ı Galen'in ölümü (M.S. 200) ile Vesalius'un (De Corporis Humani Fabrica, 1543) eserini yayınladığı tarihler arasında sayabiliriz. Bu çağa genel olarak durgunluk; hatta gerileme dönemi, tıbbın humoral patoloji, demonoloji (şeytan ile ilgili bilgiler), astroloji (yıldızlara göre kader ve gelecek tayini), büyücülük ve efsunculuğun etkisinde kaldığı bir dönem diye bakmak gerekir. Hayır müesseseleri bilim pahasına daha önem kazanıyor; buna karşın akıl hastaları umursamazlık veya zalim yöntemlerle karşı karşıya kalıyorlar, yüzbinleri aşan akıl hastası şeytan'ın etkisine girdiği inancı ile ağır işkencelere tabi tutuluyorlar ve hatta şeytan'dan kurtarmak için diri diri yakılıyorlardı (1,2).

Bu dönemin başlangıcında yaşamış St. Augustine (354-430) Confessions (İtiraflar) adlı kitabında kendi ruhsal yaşamını çarpıcı bir tarzda incelemiş; Eflatun'un etkisi altında kendi ruhsal yaşamını üçe ayırmış; akıl, bellek ve irade olarak ayırımı yapmıştır. Dikkat edilirse tutkular ve duygulara yer ayırmamıştır. Diğer yazılarında da iradeye verdiği önem belirir. Daha sonraları eğitim ve çocuğun ruhsal hayatı hakkındaki görüşleri bugünkü görüşlere yakındır. Örneğin, yeni doğanın kendisi ile dış dünyayı ayıramadığını, obje ilişkilerinin çocuğun gülmesi ile başladığını ve saldırganlık ve omnipotent dileklerin bebeğin temel belirtileri olduğunu gözlemiştir (2).

Bu dönemde melankoli, üzerinde en çok durulan ruh hastalığı olarak görülmekte ve Grek tıbbının etkisinde hümoral açıklamalar ile yetinilmekte idi. Kan alma, lavman, müshil verme, yaygın tedavi yöntemleri idi. Dönemin kendine has bunalımları da vardı. Gurur, arzu, öfke, kıskançlık, tamah, oburluk, tembellik yedi büyük günah sayılıyor ve her şey moral ve dinsel açıdan ele alınıyordu. Bu yedi ağır günahın bastırılması muhtemelen "Acedia" adı altında

toplanan ruhsal durumu belirliyordu. İç sıkıntısı, çöküntü, saplantı fikirler, kaygı ve psikosomatik belirtilerle beraber gidiyor ve genç münzevi ve keşişler arasında görülüyordu (2).

1300 yılına dek, insan bedeni anatominin öğrenilmesi ve öğretilmesi için kullanılmamıştı. O günlerde bir kadavranın kesilmesi hiç de hoş bir iş olarak görülmüyordu. Soğutma sistemi olmadığı için kesilecek parçalara ilk önce bozulacak parçalardan, sözgelimi karın boşluğu ve göğüsten başlayarak kafa ve diğer uzuvlara geçiliyordu. "Anatomi" olarak anılan ameliyat genellikle dört gün ve dört gece sürer ve kapalı kapılar ardında gizlilikle yapılırdı. Çok eski basımlı anatomi kitaplarındaki resimlerde, pelerin ve şapka giymiş, cathedra denen ve tahtı andıran sandalyesinde oturan bir doktoru, tahta bir masaya yatırılmış bedeni kesen "barbar cerrahı" ve vücudun bölümlerini göstermek için bir değnek yardımıyla açıklamaları yapan kişiyi görebiliriz. Doktorun elinde de büyük olasılıkla Galen'e ya da İbni Sina'ya ait bir kitap vardır.

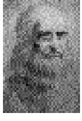


16. yy. Avrupa'sında insan anatomisi kimsenin hakkında temel bilgiler bulamadığı bir konuydu. Avrupa'da insan anatomisinin incelenmesi, çok özel bir konu olarak görülmüş ve çok güçlü, ender ve saygı gören bir meslek olarak kabul edilmişti. Bu alandaki bilgiler, kendilerini "kentli doktorlar" diye adlandıran kişilerin elindeydi. Sahip oldukları bilgiler, bilimsel dillerde (Yunanca, Latince ve Arapça) yazılı olarak bulunuyordu. Vücuda yapılan müdahaleler ve ameliyatlarsa kasaplık mesleğine daha yakın olan ve bazen de "barbar cerrahlar" olarak anılan başka insanların işiydi.

Tıp bölünmüş bir dünyaydı. Bedenlerle ilgili kitaplar, deneyimlerden gelen bilgilerle dolu bir dünyaydı. Mesleğin oldukça az sayıda üyesi vardı. 15. yy.a kadar akademik dilleri öğrenmek ve tıp konusunda bilgili bir uzmanın öğrencisi olmak isteyen herhangi bir doktor, geleneksel inançla ve kabullenilmiş dogmalarla bir hayli zaman yitirildi.

Paracelsus kendinden önce gelen hekimlere karşı kendi tavrını ortaya koyduysa da genel anlamda eski dogmalar hâlâ egemendi. Galen'ci görüş yaygın kabul görmekteydi. Galen'in anatomi alanındaki sorgulanamazlığının kırılması Leonardo da Vinci'nin çalışmaları sayesinde oldu. Leonardo, ressamlık, mimarlık ve mekaniğin yanı sıra anatomiyi de kapsayan yapıtlar bıraktı geride. Bunun sonucu olarak öncü bir anatomist olarak kabul gördü. "Göz," diyordu yazılarında "ruhun penceresi, doğadaki gelişmeleri anlamanın en doğru ve en

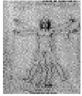
gerçekçi olarak gerçekleşebileceği yerdir. Kulak ikinci sıradadır."



Leonardo'nun binlerce sayfalık notlarından anatomi alanında kendinden önce gelenlerin görmediklerini kaydetmiş olduğunu anlıyoruz. Eğer notları ölümünden sonra dağıtılıp satılmasa, bir arada tutulup yayınlanabilseydi Galen'den çok daha fazla üne kavuşabilirdi. Leonardo, çalışmalarında bedenin parçalarının her yönde gösterilmesinde ısrar ediyordu.



Yayınlanmamış iskelet çizimleri iskeletinden, yandan, arkadan gösteriyordu. Sistematik çalışmış ve otopsileri tekrarlamıştı. "Damar ve arterlerin gerçekçi görüntülerini istiyorsanız diğer organları dikkatle temizleyerek üç ameliyat yapmalısınız. Diyafram için üç ayrı, sinirler, kaslar, lifler, kemikler, ilikler için de üç ayrı ameliyat yapılmalıdır."



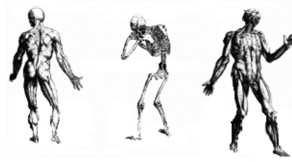
Gözün anatomisini camdan bir model yaparak açıklamış, ayrı bir göz merceği yaparak görsel sinyallerin göz sinirine iletildiği kuramını ileri sürmüştür. Bedenin bir makineye benzediği inancı, kaslar ve kemikleri hareket ettirmeleriyle ilgili dikkat çekecek kadar gerçekçi resimler yapmasını sağlamıştır. Kalp boşluğunu ve damarlara kan pompalayan kanatçık ve kulakçıkların varlığını ayrıntılı olarak göstermişti. Ne var ki Leonardo aslında bir ressamdı, insanı bu kadar iyi incelemesinin nedeni daha iyi resimler yapabilmekti. Belki de bu nedenle çalışmaları yaygınlık kazanmamış, gözlemleri geniş kitlelere ulaşmamıştı. Bunları yalnızca kendisi, resim yapmak için kullanmıştı.

Kendinden önceki büyük tıp adamlarının tersine evrensel bir deha olarak kabul edilmeyen bir bilim adamı tıptaki en önemli gelişmelerden birine imza attı. Bu adam Andreas Vesalius'tu. Babası gibi doktor olmaya karar vermişti ve ailesi tıp alanında iyi tanınıyordu.

Vesalius'un "Altı Anatomik Tablo" (Tabulae Anatomicae Sex) Galen'in öğretilerine yeni bir bakış açısı getiren ilk çalışmasıydı. Eğer o günlerde yayın organları olmasa Vesalius, belki de öğrencileri için hazırladığı şemaları basamayabilirdi. Bu tabloların üçü ortaçağ sanat öğrencilerince bilinen Kalkar'lı John Stephen'ın üç standart açısıyla diğer üçü de özgün yöntemlerle yapılmıştı. Vesalius'un kendi damarı arter ve sinir sistemi çizimleriydi bunlar. Vesalius, o güne değin kullanılmayan bir yöntemi kullanmış oluyordu böylece: Anatomide grafik kullanma.

Vesalius, diğer birçok hekimin yaşadığı bir sorunu yaşıyordu. Elinde üzerinde çalışabileceği yeterince kadavra yoktu. Fakat kendisine yardımcı olanlar vardı. Padua'da bir yargıç idam edilen bazı suçluların bedenlerinin Vesalius'a verilmesine izin verdi. Yargıcın yardımı bu kadarla sınırlı değildi; idamların tarihini de Vesalius'un cesedi rahatlıkla inceleyebileceği zamanlara göre ayarlıyordu. Vesalius'un anatomik çalışmalarının ünü kendisinin Avrupa'da yayılan bir kitabında doruğa ulaştı. "İnsan Vücudunun Yapısı" (De Humani Corporis Fabrica) 1543 yılında Kopernik'in "Revolutionibus"uyla aynı dönemde yayınlandı. Kopernik'in eseri astronomi alanında ne yaptıysa kısaca "Fabrica" adıyla anılan bu kitap da aynı etkiyi gösterdi. Bu, tıpkı Batlamyus evreninin çökmesi gibi, Galenci anatominin tarihe karışmasıydı. Yarım yy. içinde Vesalius anatomiyi ve hekimliği değiştirmişti; artık tıp tarihinde yeni bir dönem başlıyordu.

Şekil: Andreas Vesalius'un anatomi çizimleri.



ORTAÇAĞDA İSLÂM TIBBI

Orta çağ 'da İslâm aleminde ise durum daha değişikti. Asya'da ve Kuzey Afrika ve İberya Yarımadası'nda 8. ve 13. asırlar arasında ve 17. asra kadar Osmanlı İmparatorluğu 'nda bir tıp okulu ve polikliniği olan, hastaları için en insancıl yaklaşımlarla uğraşı, müzik, bahçeler ve havuzlar ile çevrili rahat bir ortamda tedavileri uygulayan kuruluşlar ortaya çıktı. Grek klasiklerinin Arapça'ya tercümeleri ile Antik çağ ilişkilerini sürdüren ve Antik çağ ile Batı arasındaki bilim köprüsünü kuran bu bilim ortamında Asya'da Râzi ve İbn-i Sina, İspanya'da İbn-i Rüşd ve İbn-i Zahr önemli düşünür ve tıp bilim adamları olarak tarihe geçmişlerdir. Bu hastahanelerde zenginlere olduğu kadar fakirlere de aynı ilgi gösteriliyordu. Bunlar arasında Şam, Bağdat, Halep, Kahire, Selçuklu'ların Kayseri ve Sultan II. Bayazıd'ın Edirne'de kurduğu akıl hastahaneleri şifahaneler en önde söylenmelidir, İslâm inancının akıl hastalarına bu insancıl, yakın ilgisinin temelinde Hz. Muhammed'in "Akıl hastaları Tanrı'nın sevgili kullarıdır ve gerçeği söylemeleri için O'nun tarafından seçilmişlerdir" beyanı yatmaktadır. Bu nedenle İslâm Dünyasında deli ve veli (okumuş) çok zaman beraber kullanılmışlardır. Ruhbilimi ve psikiyatride çağın bilimselliğini İbn-i Sina'nın şu satırları pek anlamlı olarak ortaya koyar:

"Çocuklara özenle bakım verilmeli, davranışlarının aşırılığa geçmemesi için gözetilmelidir. Saldırgan öfke patlamaları, korku ve bunaltı yatıştırılmalıdır. Bu önlemlerin en iyi biçimde sağlanması, çocuğun doğal istek ve eğilimlerini tanımak; hoşlanmadığı durumları göz önünde tutmakla olur. Çocuğun doğal yetenekleri desteklenmeli, tedirginlik kaynakları giderilmelidir. Böyle çocuk yetiştirme, hem beden, hem ruh için iyidir... Ruhsal yönden yararlıdır, çünkü erken eğitimle alışkanlıklar ve tutumlar kişiliğe yerleşir. Çocuk altı yaşına gelince öğretim ve eğitim için bir öğretmene gönderilmelidir. Çocuğu birden kitaplarla yüklememeli; eğitim, gelişerek ilerleyen bir sisteme uyarak yapılmalıdır."

Yukarıdaki düşüncelerin tümüne çağımızda da katılmamak mümkün mü? İlerlemeye açık, insan yavrusuna saygılı, insancıl ve özgürlükçü bu görüşler çağın düşünce düzeyini yansıtmaktadır (2).

İSLAM TIBBINDA İZ BIRAKAN HEKİMLER:

Batılılar, müslümanların bilim gücünden faydalanabilmek için İbn-i Sina, Cabir, Hasan bin Haysan ve Râzi'nin kitaplarını Latince’ye çevirdiler, mütercimi belli olmasa da, bu çeviri eserler bugün mevcuttur. Keza 16. yy'da İbn-i Rüşd ve İbn-i Sina'nın kitapları İtalya'da da tercüme edildi ve bu kitaplar İtalya'yla Fransa üniversitelerinde ana ders kitapları olarak okutuldu (1).

Humayun Bin İshak (M.S.809-873)

Humayn Bin İshak'ın asıl adı Ebu Zayd Humayun Bin el İbadı olup, Avrupa'da, Batı'da Johannitus olarak tanınmıştır. Humayun Bin İshak, Hira kentinde, Hiristiyan, Arap, İbrani boyundan gelen bir aile içinde dünyaya gelmiştir. Babsı eczacı olup, oğlunun eğitimi için bütün olanaklarını kullanmış, gençlik çağının başlangıcında oğlunu eğitim ve öğrenim için Bağdat'a göndermiştir. Arapça ve Süryaniceye kazandırdığı yapıtların başında, Aristoteles, Platon gibi eski Yunan filozoflarının yapıtları yanında, Hippocrates, Dios Koridis, Galenos gibi hekimlerin yapıtları da bulunmuştur. 856 yılında, Galenos'un bütün yapıtlarının tam listesini ve bunların içeriğini özetleyen bir kitap (risale) yazmış olup, bu risale Ayasofya kitaplığındadır.

Tıp eğitimiyle ilgili olarak "Kitap Al-Mudhal-Fi-Tıbb" (Tıpla ilgili Ayrıntılı Önemli Kitap) adlı bir kitap yazmış, bu kitap Latinceye çevrilerek (Johannitti-Tegni Galeni) ya da (Johanniti Isogoge In Artem Parvan Galeni) adı altında basılmış; XVI yy.a kadar Avrupa'da montpellier, Paris, Salerno top okullarında okutulmuştur.



Râzi (Ebu Bekir Muhammed bin Zekeriya Râzi) (864-930)
İslâm dünyasının en büyük hekimi olan Râzi Türkistan'da Rey'de doğmuştur. Tıp, eczacılık ve deontoloji alanında kitaplar yazmıştır. Formik asit, sülfürik asit, sinameki, demirhindi gibi maddelerin tanımını yaptı. Râzi'nin tıp dünyasına getirdiği bilimsel yenilikler şunlardır:

1. Hasta başında ilk klinik dersi veren İslâm hekimidir.
2. Çiçek ve kızamığın ayrımını yaparak bunların tanımını verdi.
3. Tedavilerde basit ilaç kullanımını belirtti.
4. Diyete önem verdi.
5. Kimya alanında deneyler yaptı, ayrıca hayvan deneylerine yer verdi.
6. Destilasyon usulünü tanımladı.
7. Civayı maymunlarda deneyerek tarihte psikofarmakoloji alanında ilk hayvan deneyini yaptı.
8. Uzun süreli ateşleri düşürmek için soğuk su ve buz kullandı.
9. Hacamat ve sırtta bardak çekme,
10. Cerrahi dikişte hayvan bağırsağından yapılma ince iplikler kullanma.

Will Dorant şöyle yazıyor: "Müslüman tıp uzmanlarının en ünlüsü ve öncelikli olanı Muhammed bin Zekeriya Râzi'dir yazdığı iki yüzden fazla eserin çoğu tıpla ilgili olup her biri birer şaheserdir. Râzi'nin kitapları arasında ikisinin apayrı bir yeri vardır:

1. Suçiçeği ve Kızamık: Bu kitap önce Latince'ye, sonra da diğer Avrupa dillerine çevrildi ve 1498'den 1866'ya kadar, yani 4 asır boyunca 40 defa çeşitli dillerde basıldı.
2. El-Hâvi'el Kebîr: Râzi'nin bir ömür boyu yaptığı ilmi araştırmalarla tıbbî deneylerinin ürünü olan bu eser tıp bilimiyle ilgili hemen hemen bütün bilgileri kapsamaktadır. Tamamı 20 cilt olan bu muazzam eserin bugün sadece 10 cildine ulaşılabilmiştir. Elhâvi'nin 5 cildi göz hastalıklarıyla ilgilidir. Bu kitap 1279'da Latince'ye çevrildi ve 1542'ye kadar 5 baskı yaptı. Tıp dalında en önemli kaynak oldu, 1394'te Paris Tıp Fakültesi kütüphanesine alınan 9 ana kaynaktan biridir (1).



Farabi (870- 950)
Asıl adı Ebu Nasr Muhammed bin Muhammed bin Turhan bin Uzlug'dır. Türkistan'da Siderya (Seyhun) nehri ile Aris'in birleştiği yerde kurulmuş eski bir yerleşim merkezi olan Farab'da (Otrar'da) doğdu. Babası, Mehmed adında bir kale komutanı idi. Hayatı hakkında sağlam ve ayrıntılı bilgi pek yoktur. Zaten

filozof, bilgin ve sanatkâr olarak, yaşadığı yıllarda bugün tanındığı kadar tanınmamıştı. Hakkında bilgi veren kaynaklar kendisinden 150-200 yıl sonra yazıldığı için, güvenilir olmaktan uzaktır. Efsanelerle süslenerek anlatılan bır ilim ve sanat adamıdır. Ebu Nasrı Farabî, Arısto'nun bütün eserlerini açıkladığı ve incelediği için Ustad-ı Sani, Hâce-i Sani, Muallim-i Sani gibi sıfatlar almıştır. Bunlardan başka Ebu Nasri Farabî-i Türki, Hakim Farabî gibi isimlerle de anılır. Batı kaynaklarında adı "Alpharbius ya da Alphartabi" olarak geçer.

Gençliğinde Türkistan'dan göç ederek bir süre İran'da dolaştı. Daha sonra o zamanın ilim ve sanat merkezi olan Bağdat'a gelerek yüksek öğrenimini burada tamamladı. Böylece anadili olan Türkçe'den başka Farsça ve Arapça'yı Hıristiyan hocalardan ilim dili olan Latince ve eski Yunanca'yı öğrendi. Çağının ünlü bilginlerinden Ebu Bişr bin Yunus'tan Mantık, Ebu Bekr İbn el Sarrac'dan dilbilgisi dersleri aldı. Bundan sonra Harran Üniversitesi'ne giderek felsefe çalışmaları yaptı ve burada Yuhna bin Haylan'dan Mantık bilgisini ilerletti. Aristo üzerindeki çalışmalarını burada yaptı. Bağdat'a döndükten bir süre sonra Mısır'a gitti. 941 yılında Mısır'dan Halep'e gelerek Emir Seyfüddevle Hemedani'nin sarayında bulundu. Zamanının devlet adamlarından saygı gördü. Mütevazi bir hayat süren Farabî, Emir'in teklif ettiği yüksek maaşı kabul etmeyerek, "Dört Dirhem"lik küçük bir ücretle yaşamayı yeğledi.Mısır' da kaldığı sürece Türk kıyafeti ile dolaşır ve Türkçe konuşurmuş.

Eski Yunanlı filozof ve ilim adamlarının eserlerinin Arapça'ya çevrilerek öğrenilmesi Farabî ile başlamıştır denebilir.Önce Abbasiler , sonra Endülüs medeniyeti içinde yetişen islâm bilginleri bunları Batı'ya tanıtmıştır .Orta çağ Avrupası bu filozofu Arap dilinden, özellikle Kurtuba'lı İbn-i Rüşd' den öğrendi. Batılı bilginler İbn-i Rüşd'ü öğrenmek isterken Farabî'yi okumak zorunda kaldılar.

Farabî'nin eserlerinin yy.larca Avrupa'da tanınmasının nedeni budur.Bütün Orta çağ boyunca Avrupa'da böylesine tanınan, hattâ XX. yy.da bile hakkında araştırmalar yapılan, eserleri yayınlanan Farabî, 950 yılında Şam'da öldü ve Babüssagir'e gömüldü. Cenaze namazını Emir Seyfüddevle'nin kıldırdığını çeşitli kaynaklar belirtiyor. Farabî'yi bir kaç yönden incelemek gerekir.

Hekim ve filozof olmasına rağmen, onun bütün sıfatları felsefe ile ilgili yönü için kullanılır. Felsefeyi öğrendikten sonra, görüşlerini Aristo felsefesi doğrultusunda geliştirdi ve bunları bir temele oturtarak kendine özgü bir okul kurdu; olgun eserler yazmaya koyuldu. Psikoloji, metafizik, mantık, zekâ, madde, zaman, vahdet, boşluk, mesafe ve sayı gibi kavramlarla ilgili görüşler ileri sürdü. İyi bir matematikçi oluşu ile de ünlüdür.

Felsefeye mantık yolundan girerek metafizik üzerinde durdu. Din ile felsefenin ayrılmaz bir bütün olduğunu gördükten sonra İslâm felsefesinin kurucusu oldu. Farabî'ye göre din ile felsefe arasındaki uyuşmazlık temelde değil, dışta kalan yorumlarla düşüncelerin değerlendirilmesindeki farklılıktan ileri gelir. Böylece mantık ve kavramcılığı geliştirdiğinden, bu etki ile Kelâm gibi İslamî ilim dalları kanıtlarını mantıktan almaya başlamıştır. Bu yoldan hareket eden Farabî, o zamanki ilim dallarını ikiye ayırır. Ona göre mantık, metafizik gibi ilimler nazari (teorik), ahlâk, siyaset (politika), matematik, musiki ise ameli yâni pratik ilimdir.

Eserlerinin sayısı yetmişe yaklaşır. Yazılarını tenha yerlerde, su kıyılarında, ağaç altında yazdığı, eserlerindeki boşlukların, defterlere yazmayıp kâğıtlara not etmesinden, daha sonra bunların bir bölümünün kaybolmasından ileri geldiği söylenir. En tanınmış alanları Ed-Talimü's-Sani ile İhsanü'I-Ulûm'dur. Sonuncusu Doğu dünyasında yazılmış ilk ansiklopedik eserdir. FARABÎ hakkında pek çok eser bilgi verir. Bunların bir bölümü, yukarıda da belirttiğimiz gibi, efsaneler le karışık, inanılması güç bilgilerdir. İbn Ebi Usaybia "Tabakatü'I-Etıbbâ" adındaki eserde "Bir saz icat etmiştir; mûsikînin amelî ve nazarî yönlerini iyi bilirdi" diyor. Tezkeretü'I-Hükûm-u Fi-Tabakatü'I-Ümen'de şöyle bir bölüm var: "Emir Seyfüddevle-i hemedanî'nin saz sanatkârları bir süre çalıp söylediler. Mecliste bulunan Farabî daha sonra cebinden tahta parçaları çıkartarak birbirine ekledi ve çalmaya başladı. Orada bulunanlar önce güldüler. Sonra sazın yapısını değiştirerek çaldı, herkes ağladı. En sonunda herkesi uyutarak sessizce meclisi terk etti," Buna benzeyen başka hikâyeler de vardır.

Farabî (870-950) Türk-İslam düşünürü... İslam disiplini içinde yetişmiş Türk düşünürlerinin en büyüğüdür.

Aristoteles mantığına dayanan usçu bir metafizik oluşturmuştur. Amacı, Aristoteles'i, biraz da Plotinos'un yardımıyla, İslam diniyle uzlaştırmaktı... Bununla da yetinmemiş, İslam dinini de bilimle uzlaştırmaya çalışmıştır.

Önceleri Türkistan'da kadılık yaptı, sonra kendini büsbütün felsefeye verdi. Anadili olan Türkçe kadar Arapça, Farsça, Süryanice ve Yunanca biliyordu. Aynı zamanda hekim ve müzikçiydi. Yüzden çok kitap yazmış; Aristoteles, Platon, Zenon, Plotinos gibi Yunan düşünürlerini yorumlamış, bunların görüşlerine kendi görüşlerini katmıştır.

Aristo’nun derin bilgiç çalışmacısı, matematikçi ve doktor olarak ün kazandı. Aristo’nun ve Yeni Platoncular’ın çalışmalarının Suriye’li çevirmen ve yorumcularıyla daha yakından tanışmak için Bağdat, Şam, Harran ve Halep’i ziyaret etti.

Ruh hakkındaki fikirlerinde Farabî, idealist ve materyalist bakış açısına, bilimsel ve dini olarak sorunların çözümüne tercih yaparak doğrudan karşıt fikirleri birleştirir. Gökyüzü ve dünya, Farabî'ye göre çeşitli ruhlara sahiptir. Yıldızlardan her biri, kendi ruhuna sahiptir. Ayrıca ruh; hayvanlara, bitkilere ve insana özgüdür.

İnsan ruhunu belirleyen Farabî şöyle yazar: *"İnsan, bütün hayvanlardan farklı özellikleriyle ayrılır; çünkü onda gücü ortaya çıkaran, madde organları yoluyla hareket eden bir ruh ve bunun dışında madde organları olmadan hareket eden bir güç vardır; bu güç akıldır. Yukarıda belirtilen güçlere, onlardan her biri için görev gücü olan beslenme, büyüme ve çoğalma gücü dahildir. Kavrama güçlerine dış güçler ve iç duygu, özellikle hayâl gücü, tahmin gücü, hafıza gücü, düşünce gücü ve vücudu harekete geçiren hareket güçleri, ihtiras ve nefret dahildir. Saydığımız bu güçlerden her biri belli bir organ yardımıyla hareket eder, aksi takdirde iş olmaz. Bu güçlerden biri bile maddeden ayrı gerçekleşmez".*

Burada Farabî, ruhun kavrama ve gelişimini maddenin hareketiyle şartlandıran materyalist bir pozisyondadır. İlk olarak ruhu ve önceki bedeni ortaya koyduğunda, Platon'un da bu konuda yazdığını sanarak Platon'un ruh öğretisine karşı çıkar. Farabî şöyle yazar: *"Ruh, Platon'un iddia ettiği gibi bedenden önce oluşmaz."* Platon'un öğretisine karşı eski düşünürlerden Stoy, Zenon, Hrizip'in bilindiği gibi ruhun bedeni sevmediğini ve öbür dünyada bir yerde doğana kadar haberi olmadığını, aynı zamanda bedenle doğduğunu saydıklarını ileri sürer. Bu nedenle Farabî, ruhun iki duruma sahip olamayacağını ve bir bedenden diğerine geçemeyeceğini düşünür. Farabî şöyle yazar: "Ruh, ruhun geçiş öğretisi taraftarlarının desteklediği gibi bir bedenden diğerine geçemez."

Farabî'nin ruh öğretisinin belirli durumu, ölümden sonra ruhun kaderi sorunudur. Bu sorun, ortaçağ döneminde en keskin sorundu; onun çevresinde sert tartışmalar yürütülmüştür. Bu soruna felsefi yaklaşım ve İslâm'ın dogmatik hedefleri arasında manevra yapan Farabî, idealizm ve materyalizm arasında tereddüt etti. Ancak sonuçta bu konuda materyalist pozisyonda kaldı.

Farabî'nin öğretisinin önemli bir kısmı da, onun, ruhun maddenin gelişim düzeyine karşılıklı bağımlılığı düşüncesidir. Ona göre hayatın ilk aşamalarında madde, ruhun bitkisel ve hayvansal daha az mükemmel biçimlerinin taşıyıcısıdır. Sadece maddenin gelişiminin sonraki aşamalarında akıllı ruhun taşıyıcısı olur. Farabî'ye göre akıllı ruh, sadece insana özgüdür. İnsan, hayvanlardan ayrı olarak ayırıcı niteliklere sahiptir; onda ruh vardır, ondan da

vücut organları yardımıyla hareketi oluşturan güç çıkar. Ama Farabî, insanda vücut organları yardımıyla hareket edenden daha fazla hiçbir şey olmadığını, bu gücün de akıl olduğunu söyler.

Aristo'dan sora Farabî, akıl gücünün iki kısmı olduğunu söyler: *"İnsanın bilgiye hakim olabilmesi yoluyla teorik ve insanın meslek ve zanaatlara hakim olması yoluyla pratik akıl gücü."* Bu şekilde akıllı ruhun temel fonksiyonu, Farabî'ye göre dünya anlayışı olur. Ancak insanın aklı, organların duyguları göstermesinin temelinde maddeyi kavrar ve kendi içeriğini tamamlar.

Farabî, insanın bütün hareketlerinin akıl ve yapıcı aktif faaliyetle yönetildiğini söyler. Bu nedenle ne cenneti ne de cehennemi kabul eder. İnsanı hareketiyle bağlayan bilim adamı, inancın temel durumlarını şüphe altına koydu ve doğa bilimlerine, felsefeye hakettiği yeri verdi. Farabî, inancı bilgiden ayırmadan insan sürecinin mümkün olmadığını sezdi.

Farabî'ye göre insan, başka insanın yardımı olmadan, yalnızlık içinde bütün mükemmelliklere erişemez; insan, diğer insanlarla komşuluğa ve birliğe gerek duyar. Farabî, insanı beşeri ve toplumsal bir canlı olarak tanımlar.

Farabî, asıl amaçlar içinde en yararlı olanları inceleme imkânı veren şeylere entellektüel meziyetler diyordu. Entellektüel devlet meziyeti, temel kanunları belirlemeye yetenekli olmaya en yakındır. Entellektüel meziyetler, teorik meziyetlerden ayrılmaz. Ahlâki meziyetler, iyiye heves amacına sahip olan şeyleri içerir. Bu meziyetler, entellektüel meziyetlerden sonra oluşur.

Pratik meziyetler ve pratik bilimlerde kastedilen, Farabî'nin düşüncesine göre ona iki yolla gelebilir: Onlardan biri inandırıcı düşünceler ve uyarıcı düşüncelerde son bulur; ikinci yol ise zorlama yoludur.

"Namuslu Şehrin Yerlilerinin Görüşleri" ve "Devlet Politikası" eserlerinde Farabî, ortaçağ yakın ve ortadoğusunda ilk olarak felsefe yardımıyla sosyal karşıtlıkların kemirdiği feodal toplumun politik ve ahlâki durumunu düşünmeye çalışır. İnsanların son amacı olarak namuslu işler yardımıyla mutluluk meziyetini sayıyordu. Ama namuslu insan, diğer insanlarla ortak olmadan yalnızlık içinde oluşamaz. Diğer insanlarla heves ettiği ilişkide bulunması, her insanın doğuştan özelliği olur. Her insan, bu mükemmelliğe erişmek için diğer insanların komşuluğuna ve onlarla birliğe gerek duyar. Bu nedenle insan, onun karşılıklı işbirliğiyle birleşen özel ve doğal özelliklerini oluşturması için mükemmelliğe erişebilir.

Farabî şöyle der: *“Her insanın kendi varlığı ve en yüksek mükemmelliğe erişmesi için yalnızlığına neden olmayacak ve isteklerini denediği toplumdan ayrı olarak ona erişen her insanın topluluğunda gerek duyduğu erişme için pek çok şeye gerek duyar. Bu bakımdan her insan diğeriyle ilişkisi bakımından tam olarak böyle bir durumdadır. İşte bu nedenle onun varlığı için gerekli payı herkesin diğerine verdiği, insanların birbirine yardım birliği yoluyla insan doğasında ayırdığı mükemmelliğe erişebilir. Bu, toplumun bütün üyelerinin faaliyeti toplu olarak onlardan her birine varlığa ve mükkemmelliğe erişmesi için gerekli her şeyi verir. İşte bu nedenle insan bireyleri çoğaldılar ve yerleşim bölgeleri oluşturdular. Sonuçta insan toplumları ortaya çıktı. Bazıları tam bir toplum, diğerleri ise tam olmayan toplumları oluşturur. Bu bakımdan tüm toplumlar üç tipten oluşur: Büyük, orta ve küçük.”* Bu şekilde insanların birliği bütün değil, orta olur. Hayatta, mutluluğun oluşmasından mükemmelliğe erişme amacı oluşur.

Farabî’ye göre insan yararının yayılışı, namuslu şehrin varlığına esas olarak bağlıdır. Böyle devlette insanın hareketi, İslâmi emir ve dogma çerçevesiyle sınırlanmaz. Burada yaratıcı aktiflik, maddelerin var olan durumu ve gelecek olaylar olarak herhangi bir zaman anlamaya imkân veren basiret ve sezgiye sahip bilimsel anlayış okutulur. Ancak Farabî, insanın sadece anlayış, zekâ ve ahlâk keskinleştirmesi için gerekenlere erişemeyeceğini iddia eder. Farabî’ye göre diğer insanlarla birlik ve karşılıklı ilişki içinde gereken toplumsal öz insandır. Farabî, ortaçağ döneminde Aristo’nun toplumsal öz olarak insan düşüncesini yeniden kurmuştur.



İbn-i Sina (M.S.:980-1030)

Batı dünyasının Avicenna olarak tanıdığı İbn-i Sina Buhara yakınlarında Kurmeydan'da (Güneş Kenti) doğmuştur.

Dünyanın günümüze kadar etkisini göstermiş en büyük Türk bilim adamlarından biridir. Ortaçağ tıbbına bıraktığı etkiler ile İslâm dünyasının bilimsel başarısını en üst düzeyde tutmuştur. Onun tıbba getirdiği yenilikler yy.lar boyu Avrupa’da etkisini göstermiş, kitapları klasik ders kitabı olarak okutulmuştur.

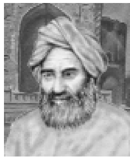
İbn-i Sina'ya göre, afyon kullanan bedeninde ve terinde afyon kokusu vardır . Gözleri çukura kaçmış, yüzü sararmıştır. Güç konuşur, dili tutulur, görmesi bozulur, yürümesi sarhoş gibidir. Kimi kez soğuk soğuk terler. Bu durum öldürücü olabilir. Bu belirtileri gözleyen İbn-Sina, hem afyona bağımlı olanların görüşünü, hem de yoksunluk belirtilerini ve bu belirtilerin öldürücü niteliğini

oluyordu. Ayrıca İbn-i Sina bu belirtileri gösterenlerin tedavisi üzerinde de durmuş, afyona bağımlı olanlara bal suyu, sirkeli ada soğanı ve şarap verilmesini kalın giydirilmesini, sıcak tutulmasını önermiştir.

Tıbba getirmiş olduğu yenilikleri şöyle sıralayabiliriz:
1. Gözlem ve deneye yer verme onun çalışmalarının temelidir.
2. Hasta başında klinik dersi,
3. Bazı ilaçlarla ilgili farmakoloji kitapları,
4. Boğulmalara karşı bazı tedavi yöntemlerini bulması,
5. Diyabet ve enfeksiyon hastalıkları üzerinde yapmış olduğu çalışmalar.

Müslümanlar birçok bilim dalında çağdaşları olan diğer bilim adamlarını geride bırakmış ve Avrupa'nın hayranlığını kazanmıştır. Müslümanlar Avrupa'ya ayak bastığında Avrupalılar henüz veba mikrobunun varlığından bihaberdi; nitekim İspanyollar vebayı ilahî bir bela olarak niteliyor ve günahkâr kulların cezalandırılması olarak değerlendiriyorlardı. Vebanın bulaşıcı bir hastalıktan başka şey olmadığını Avrupa'ya öğretenler müslümanlardır (1).

İbn-i Sina'nın Kanun-u Fi Tıb adlı ünlü kitabı tıp alanında İslâm dünyasının nadide şaheserlerinden biridir. 15. yy'ın sonlarında bu kitap Avrupa'da tam 16 kez basıldı, bu baskıların 15'i Latince, biri İbranicedir. Aynı kitabın, 16. yy'da yirmiden fazla baskı yapması Kanun-u Fi Tıb kitabının ilmi değerini ortaya koymaya yetmektedir. Kanun-u Fi Tıb 17. yy.ın ikinci yarısına kadar Avrupa'da defalarca basıldı ve üniversitelerde ana ders kitabı olarak okutuldu. İbn-i Sina'nın eserleri dünya dillerinin tamamına çevrilmiş Kanun-u Fi Tıb tam 6 yy. boyunca tıp biliminin tek otoritesi ve temel kaynak eseri olmuştur. Fransa'yla İtalya'da tıp fakültelerinde İbn-i Sina'nın eserlerinden başka kitap okutulmamıştır (1-4).



Ebu Reyhan el Biruni̇̂ (MS.973 - 1051)

Biruni̇̂'nin asıl adı Ebu Rayhan Muhammet Bin Ahmet Biruni̇̂'dir. Batı Harizm'in başkenti kaş kentinde doğmuştur. Ölümünden bir yıl önce, 1050 yılında seksen yaşında Kitab-Al Saydala adlı tıp ve eczacılıkla ilgili yapıtını tamamlamıştır. Bu yapıtın Arapça aslı, 1927 yılında Bursa'da Kurşunlu Camii kitaplığında bulunmuştur. Biruni̇̂ bu yapıtında, tıpta ve eczacılıkta kullanılan bütün bitkileri, ilaçları, maddeleri toplamış, bunları sınıflandırmış; bunların Arapça adlarını Farsça, Türkçe, eski Yunanca, Hintçe, Sanskritçe, Süryanice, Sağdca, Harizm'ce karşılıklarını vermiştir (3).

Ebul Kasım Zehravî (M.S. 936-1013)
İslâm dünyasının en büyük cerrah ve anatomistidir. Özellikle devri için modern sayılacak cerrahi esasları getirmiştir. İlk kez cerrahi alet resimlerinin çizimini sağlamıştır. Ağız ve diş sağlığı üzerinde durdu. Diş tedavisinde diş taşı oluşumunu göz önünde tutan ilk hekimlerden biridir. Eksiksiz bir diş taşı temizliğini önermiştir. Dağlama usullerine yer verdi. Ampütasyon yöntemlerini uyguladı. Kırık, çıkık ve felç konularında çalışmalar yaptı. Cerrahide anestezik olarak afyonu kullandı. Droglar üzerinde çalışmalar yaptı. Yazmış olduğu El Tasrif-i Tıp adlı kitabı 17.yy.a kadar Avrupa'nın çeşitli tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur. 14. yy'dan sonraki cerrahların ilmi kaynakları Ebul Kasım'ın kitapları olmuş ve bu kitaplar latinceye çevrilip defalarca basılmış, en son baskısı 1816'da yapılmıştır.

İbn-i Meymun (Maimonides) (M.S.1135-1204)
İspanya Kurtuba'da doğmuştur. İbn-i Meymun hijyen ve tıbbi droglar üzerine çeşitli çalışmalar yapmıştır.

Cerrahi tekniğini geliştiren de yine müslümanlar olmuştur; Avrupa'daki okullar, yakın bir geçmişe kadar müslümanların bu daldaki tasnifini esas almıştır. Hatta yeni buluşlardan biri olan anestezi ve ameliyat olacak hastayı bayıltma tekniği müslüman hekimlerin asırlarca kullandığı bir tekniktir aslında, müslüman hekimler "bezr'ul benc" denilen bir bitkiyle hastalarını bayıltıyorlardı (1,2).

İbn-i Baydar (M.S. 1197-1248)
Endülüste yetişen, hekim eczacı ve doğa bilimcisi olarak ün yapmış olan İbn-i Baydar bitkilerden ve çeşitli maddelerden elde edilen ilaçlara ilişkin birçok kitap yayınlamıştır. Bunlar arasında en önemlisi "Besinlerin ve ilaçların Ayrıntılı Uygulamasını Toplayan Kitap" (Kitap al Cemi Müfredat al Edviye vel-Agdiye) adlı yapıttı. İbn-i Baydar, eski Roma, Yunan ve kendisinden önceki İslam hekimlerinin ve bilginlerinin düşüncelerinden ve kitaplarından yararlanmış; bunlara kendi gözlem, deney, çalışma ve araştırmalarından elde ettiği bilgileri de katarak, çeşitli bitkilerden ve değişik maddelerden yapılan, yaklaşık bin dört yüz ilacın alfabetik olarak Arapça adını yazıp, Farsça, Latince ve Berberi dilindeki karşılıklarını vermiş, ilacın alfabetik olarak Arapça adını yazıp, Farsça, Latince ve Berberi dilindeki karşılıklarını vermiş, ilacın yapılmasına ve kullanmasına ilişkin ayrıntılı bilgi toplamıştır. Kitapta, bitkisel kökenli yaklaşık iki yüz ilaç arasında, esrar, haşhaş ve afyondan yapılanlar en önemli ilaçlar içinde yer almıştır.

İbn-i Baydar, kitabında haşhaşa ilişkin olarak şu bilgiler vermiştir: "haşhaş önemli

bir ilaçtır. Şiş ve ağrılı yerlere konulduğunda yararlı olur. Öksürük ve barsak sürgünleri için pişirilip balla karıştırılarak yapılan tabletlerden kullanılması gereklidir. Ayrıca, dövülüp toz haline getirilen haşhaş tohumunun şarapla içirilmesi de sürgünü keser. Haşhaştan yapılan yağlı macunlar baş ağrısına iyi gelir. Haşhaş kabuğunun dövülüp Arap zamkıyla karıştırıldıktan sonra sula karıştırılıp hamur edilecek elde edilen karışımdan yapılan nohut büyüklüğündeki haplar sara kesesi ağrılarına ve safradan olma kanlı sürgünleri keser.

İbn-i Baydar, afyona ilişkin olarak da şu bilgileri vermiştir: "Afyon, haşhaştan elde edilir. Mercimek kadar yutulursa ağrıları dindirir, öksürüğü keser, uykuyu düzenler. Afyonun yararlı olması için, bu miktarda kullanıması gereklidir. Alınan miktar arttıkça, afyon yarar yerine zarar verir. Bu nokta çok önemlidir. Kullanırken dikkatli olmak gereklidir. Çok miktarda alınırsa, ölüme kadar giden ağır durumlar ortaya çıkar. Baş ağrılarında gül yağıyla karıştırılıp ağrının olduğu bölgeye sürülmesi yararlı olur" (1-5).

Ebu Muhammed Bin Ahmet
XIII. yy.da yaşayan, Malagalı hekim Ebu Muhammed Abdullah Bin Ahmet, "İlaçları Ayrıntılı Olarak Toplayan Büyük Kitap" (Kitap el cami el-Kebir Fi-el Edviye el-Müfredat) adlı yapıtında "Kunnab-ı Hint" olarak tanınan bitkinin Mısır'da yetişen Al Haşişe" ile aynı bitki olduğunu ileri sürmüş, bitkinin etkisine bilgi vermiştir. Yazar, Mısır'da yetişen "Al-Haşişa" (ot) bitkisinin çiçeklerinden ve yapraklarından yapılan hapların, macunların insanı sarhoş ettiğini, kendinden geçirdiğini, çok miktarda alındığında gevşeme ve felç yaptığını, hatta öldürücü olduğunu, Mısır'da gezici dervişlerin (Fukara) bu hapları, macunları kullandıklarını, uzun süre kullananlarda akıl hastalığı görüldüğünü belirtmiştir (1-5).

İshak Bin Murad
XIV. yy.da İshak Bin Murad "Edviye-i Müfrede" (Basit ilaçlar) adlı, ilk Türkçe tedavi kitabını yazmıştır. Bu kitapta, tedavi alanında kullanılan 250'den fazla ilaçla ilgili bilgi verilmiş; bunların yapıları ve etkileri anlatılmıştır (1-5).

Emir Devlet
XV. yy.da yaşayan, Amasya Darüşşifası'nda hekimlik yapan, Emir Devlet (1420-1496) İbn-i Baydar'ın yapıtlarından yararlanarak "Tıbbi Maddeler Sözlüğü" hazırlamıştır.

İbn-i Serif
15. yiızyılda yaşayan, ünlü Türk-İslâm hekimi, İbn-i Şerif, "Yâdigâr" adlı Türkçe tıp kitabı vardır. Bu kitap 2004 yılında Yerküre Yayınları tarafından 5.

Geleneksel Merkez Efendi Tıp Günleri anısına, hem günümüz Türkçesi ile ve hem de transkripsiyon halinde iki bölüm halinde Prof. Dr. Ayten Alyuntaş, M .Yahya Okutan, Doğan Koçer ve Mecit Yıldız'dan oluşan bir ekip tarafından hazırlanmış ve yayınlanmıştır. Yâdigar'da hem koruyucu hekimlik prensiplerinden ve hem de hastalıkların tedavisinden söz edilmektedir. Örnek olarak, afyon bulunan "Tiryak-ı Ekber" adını verdiği macunla, yılan sokmasından cüzzama kadar birçok hastalığın tedavi edildiği belirtilmiştir. İbn-i Şerif, afyon, anason, bal, gül yağı, safran, karabiber, tarçın, zencefil gibi maddelerden çeşitli merhem formülleri önermiş olup; içen "Bâselîkûn" adı verilen merhemin, birçok derde deva olduğunu, yazmıştır.

Daha sonra, İbn-i Şerif "Yâdigâr" adlı kitabında, sözünü ettiği afyonlu macuna "Macun-u Felâsife" (Filozoflar Macunu) adını vermiştir. Yazar, bu macunun içinde afyondan başka, biber, hindistan cevizi, kuru üzüm, kırmızı üzüm, köknar, papatya çiçeği, papatya kökü, zencefil, zerdeçöp gibi maddelerin bulunduğunu, iştahı açtığını, sindirimi kolaylaştırdığını, ağrıları kestiğini belirterek bunun "Mâddet-ül Hayat" olduğunu belirtmiş, bu macundan fitil yapılabileceğine dikkati çekmiştir. Ayrıca değişik yaşlarda ve çeşitli hastalıklarda tedavi için kullanılması gerekli afyon miktarını belirtmiştir (1-5, 27).

Şerafettin Ali Bin İlyas Sabuncuoğlu:

15. yy.da, Amasya Darüşifası Başhekimi Şerafettin Ali Bin İlyas Sabuncuoğlu, Harzemşah Zeynettin Bin İsmail-ül Cürcani'den çevirdiği "Zahire-i Herzemşah" (Doğuşu, görünüşü) adlı kitabın sonunda ve kendi yazdığı Mücerrebname" (Denemeler) kitabında Anadolu'da kullanılan bitkisel, hayvansal, madensel ilaçlara ilişkin bilgi vermiştir (3-5).

Nidaî Efendi

16. yy.da hekimbaşı ve Şair Nidaî Efendi, 1566 yılında yazdığı "Menafı-ül Nas" (İnsanlara Yararlı olanlar) adlı kitabında tıpta kullanılan ilaçlarla ilgili bilgi vermiş; özellikle frengi ve uyuz hastalığında kullanılan merhemlerin, yağlarını, içerdikleri maddeler ve yapıları üzerinde durmuştur (3-5).

Davut Bin Ömer

16. yy.da Osmanlı İmparatorluğu sınırları içinde bulunan Mısır ve Suriye'de hekimlik yapan Arap asıllı Davut Bin Ömer el-Antakî (1541-1599) "Tezkire-i Antakî" (Antakî'nin Kitabı) adlı kitabında bitkisel, hayvansal, maddesel kökenli ilaçların yapısı ve kullanılan yerlerine ilişkin ayrıntılı bilgi vermiştir. Bu kitapta Mısır'da XIX. hatta XX. yy.da bile etkisini sürdürmüş; yedi kere basılmıştır (3-5).

Hayatizade Büyük Mustafa Fevzi Efendi

17. yy.da Hayatizade Büyük Mustafa Feydi Efendi "Risale-i Feyziyye-i Lugat-i Müfredat-i Tıbbiye" (Tıpla İlgili Ayrıntılı Bilgi Veren Kitapçık) adlı kitabında, tıpta tedavi alanında kullanılan birçok ilacın Türkçe, Arapça, Farsça, Süryanice, Fransızca, İspanyolca, Latince karşılıklarını vermiş; yapılarını, etkilerini, özelliklerini, anlatmıştır (3-5).

Salih el Nasrullah

17. yy.da, Salih-el-Nasrullah'ın yazdığı "İnsan Bedenindeki Hastalıklarda Alınması Gerekli Önlemler" (Gayet al-Beyan-fi Tedbir- Beden al-İnsan) adlı kitapta, birçok hastalığın tedavisi için afyon önerilmiş, özellikle öksürüğü kestiği, ağrıları dindirdiği, sürgünü önlediği, uykuyu düzenlediği belirtilmiş, ayrıca yaşamı süresince hiç afyon kullanmamış olan bir insanın durup dururken afyon alması sonucu kötü durumların ortaya çıkacağı yazılmıştır (3-5).

Salih Bin Nasrullah Bin Sellum

17. yy.da Salih Bin Nasrullah bin Sellum "Gayet-al-İtkan-fi Tedbir-i Beden al İnsan" (İnsan Bedeninin Sağlığının Korunması Amaçları) ve Tıbb-i Cedid al Kimyaî" (Kimyasal Maddelerde Yeni Tıp Yaklaşımı) adlı kitaplarında bitkisel, hayvansal, maddesel kökenli ilaçlarla ilgili bilgi yer almıştır (3-5).

Muhammet Mümin Hüseyin Tankabunî

17. yy.da, Muhammed mümin Hüseyni Tankabunî 1669 yılında, Farsça olarak yazdığı "Tuhfetü-1 Müminin" (İnananlara Armağan) adlı kitabında ilaçların yapısı ve kullanım alanlarıyla ilgili ayrıntılı bilgi vermiştir. Bu kitap İslam ve Osmanlı hekimleri arasında büyük ilgi görmüş. İran'da üç kez basılmıştır. 1681 yılında, Fransa'da Paris kentinde rahip Ange de la Brosse (Pere Ange de Saint-Josephj (1636-1697) tarafından "Pharmacopoea Persica Ex Idiomate Persico in Latinum Conversa (İran'da Kullanılan Eski Tedavi Yöntemlerinin Latin Dünyasındaki Karşılığı) adı altında özet olarak Latinceye çevrilmiştir. Tuhfetü-I-Müminin, 1773 yılında hekimbaşı Ahmet Bin Hüseyin Bin Hasan tarafından "Gunyetü-I-Muhassilin fi Tercemeti Tehfetü-1 Müminin" (İnananlara Armağan Çevirisinin Oluşturduğu Çeşitlilik) adıyla Türkçe'ye çevrilmiştir. Bu kitapla ilaçların, yapısı, kullanım alanları ve etkilerine ilişkin ayrıntılı bilgi verilmiş, ayrıca tıpta kullanılan aletler de anlatılmıştır (4,5).

15., 16. ve 17. yy.larda Osmanlı İmparatorluğunun yükseliş döneminde saray erkanı için gerekli olan ilaçların saray içinde Hekimbaşı Kulesi ve Helvahanede yapıldığı bilinmektedir (4,5).

Ömer Şifahî:
18. yy.da Derviş Ömer Şifahi Paracelsus'tan "Cevher al Feri-fitıb al Cedid" (Çağdaş, Yeni Tıpta Eşi, Benzeri Olmayan Değerler, Özellikler) adı altında yaptığı çeviride, basit ve birleşik ilaçların yapısına ve etkisine ilişkin bilgi vermiş, bunların yapılışını anlatmış, ayrıca Paracelsus'un kitabında yer alan aletlerden esinlenerek çizilmiş alet resimleri vermiştir. Bu kitap, İslam Dünyasından "Yeni Tıp" akımını başlatan önemli bir yapı taşı olmuştur (4,5).

Ülkemizde Eczacılığın ve Farmakoloji Eğitiminin Tarihi

Ülkemizde eczacılık öğrenimi 14 Mayıs 1839 günü II. Mahmut tarafından Galatasaray'da açılan "Mekteb-i Tıbbiye-i Âliye-i Şâhâne" ya da diğer adıyla "Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye-i Şâhâne (Ecole Aliyee Improiale de Medecine) (Ecole Împeriale Militaire de Medecine)"de başlamıştır. Bu mektebin kurucusu ve ilk müdürü Dr. Charles Ambroise Bernard (1808-1844) dört yıllık hazırlık bölümünden sonra, tıp bölümü içinde iki yıllık eczacı sınıfını açmıştır. Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye-i Şahane' ye ortaokul (Rüştiye) mezunları alınıyor, ilk dört yıl lise öğretimine denk olarak okutulan, Türkçe, Arapça, Fransızca, aritmetik, matematik, kozmoğrafya, tarih, coğrafya derslerinden sonra, hekimler için altı, eczacılar için iki yıl süren meslek eğitimi veriliyormuş. Başlangıçta sadece askeri öğrencilerin sınavla alındığı, her türlü gereksinimleri devlet tarafından karşılanan ve yatılı olan mektebe, l8 Ekim 1858 tarihinde alınan bir kararla, 1859 yılı başında, sivil öğrencilerin gündüzlü (harici) olarak devam etmeleri kabul edilmiş, böylece ülkemizde sivil tıp ve eczacılık eğitimi başlamıştır.

Başlangıçta iki yıl süren eczacılık eğitimi sonradan üç yıla çıkarılmış, birinci sınıfta, okutulan botanik, kimya, ikinci sınıfta okutulan tıp ve farmakoloji derslerine, üçüncü sınıfta ilaçların yapılarına, yapımlarına, etkilerine ilişkin bilgileri içeren dersler ve uygulamalar katılmıştır.

İstanbul'da ilk eczanelerin açılmaya başladığı yıllarda, eczane açmak isteyenler, Hekimbaşı tarafından basit bir sınavdan geçirilir, "eczacı ustası" ünvanı ya da "eczacı dükkanı açma izinnamesi" (tezkire) adı verilen belgelerle eczane açmak hakkını kazanırlarmış. 1898'de Mekteb-i Tıbbiye-i Âliye-i Şahane açıldıktan sonra, eczane açma belgesini bu mektebin kurulları vermeye başlamıştır (4,5).

XIX. yy.ın ilk yarısında, eczanelerde Tiryak" (therioque) ve "Melisa Ruhu" (esprit de melisse) gibi bir iki hazır ilaç dışında, bütün ilaçlar hekim reçetesine göre her hasta için özel olarak hazırlanıyormuş. XIX. yy.ın ikinci yarısından sonra, 1850'li yıllarda eczanelerde bulunan hazır ilaç sayısı, 15-20'ye; 1880'li

yıllarda 100 dolaylarına çıkmıştır. Hekim reçetesine göre ilaç hazırlama yöntemi 1950'li yıllara kadar sürmüştür. Bu tarihten sonra hazır ilaçlar tedavi alanına egemen olmuş, 1950'li yılların ortalarından sonra psikotrop ilaçların tedavi alanına girmesiyle, ruhsal bozukluklar ve hastalıkların tedavisinde sadece hazır ilaçlar kullanılmıştır (4,5).

Osmanlı döneminde, eczacılık ve eczacılar ile ilgli ilk tüzük 1853 yılında çıkarılmış, bunu diğerleri izlemiştir. 1853 yılında, Mekteb-i Tıbbiye-i Adliye-i Şahane Meclisi tarafından hazırlanan "Eczacılık Tüzüğü" (Nizamname-i Eczaciyan) (Reglement Sur la Pharmacie Civile) Osmanlıca, Fransızca, İtalyanca olarak üç dilde yayınlanmış olup, ana ilkeler bakımından 1803 tarihli "Fransız Eczacılık Yasası"na benzerlik göstermesine karşın, 7 bölüm, 77 madde altında toplanan içeriği ile Osmanlı eczacılığının gereksinimlerini karşılayacak özellikler taşımaktaymış. Bu yönetmelik uyarınca "ecza ustası" ya da "eczacı dükkanı açma izinnamesi" olmayanların "eczacı dükkanı" açıp ilaç yapıp satması yasaklanmış, "eczacı dükkanı" sayısı bölgelere göre sabit ve sınırlı tutulmuş, mirasçılara eczacılığa devam hakkı tanınmıştır.

1861 yılında yayınlanan, 1863 yılında yürürlüğe giren "Sivil Eczacılık Mesleğinin Uygulanmasına İlişkin Tüzük" (Beledi İsfençiyarlık Sanatının İcrasına Dair Nizamname) (Reglement Sur 1'Exercice de la Pharmacile Civile), 7 bölüm, 44 maddeden oluşmuş, 1853 tarihli yönetmelikten farklı hükümler getirmiş, eczacı dükkanlarında ancak diplomalı eczacıların çalışması zorunluluğunu koymuş. Eczacı dükkanı sınırlamasını kaldırmıştır (4,5).

Anadolu'da tıp ve tedavi alanında kullanılan, bitkisel kökenli bütün ilaçlara ve bunların kullanıldığı hastalıklara ilişkin ayrıntılı bilgi vermek olanağı bulunmadığından, 1878 yılında yayınlanan "Eczacı Tüzüğü"nün 25. maddesinde yer alan, aktarlarda satılan maddelerin üstesi, 1885 yılında yayınlanan "Ecza Tüccarı Hakkındaki Tüzük'de yer alan ve aktarlar tarafından satışı yasaklanan, ancak hekim reçetesiyle eczanelerde ve ruhsatlı aktarlarda satılan maddelerin listesi verilerek, ilaçlara ilişkin genel bir görüş aktarılmıştır. Bu listelerde yer alan bitkiler ve maddeler tarih boyunca, tıp ve tedavi alanında kullanılmış olup, birçoğu günümüzde tıp ve halk tıbbı alanında kullanılmaktadır (4,5).

İSLAM DÜNYASINDA İLK HASTAHANELER

İslâm bilginleri tıp ve cerrahi sahalarında birçok buluşa imza atmıştır, bunları ilgili kaynak kitaplarda bulmak mümkündür; tırnak yoluyla verem hastalığının teşhisi, sarılığın tedavisi, soğuk su kullanarak kanamayı durdurmak, mesâne ve

böbrek taşını parçalayıp düşürmek, fıtık ameliyatı...vb. buluşlarda İslâm tıp bilginleri imzası vardır (2,3). Çeşitli maddeler kullanarak ilaç yapan ve ilaç keşfinde yeni bir çığır açan müslümanlar, ilk defa eczane kurmuşlardır. Sadece Bağdat'ta 60 eczane vardı ve bunların masrafları devlet tarafından karşılanıyordu. Bugün Avrupa'da kullanılan ilaçların çoğu, Avrupa'da halâ orijinal isimleriyle yani Arapça, Farsça ve Hintçe adlarıyla bilinmektedir (2-4). Abbasi halifeleri 9. yy.da Mekke, Medine ve diğer şehirlerde hastahaneler yaptılar; sadece Bağdat'ta çok kısa bir süre zarfında dört büyük hastahane açılmıştır. Bağdat şehrinin batı yakasında İzzeduddevlet, kendi adını verdiği muazzam bir hastahane kurdu, çeşitli dallarda uzman olan 24 mütehassıs hekimin çalıştığı bu büyük hastahane, özel imkanları ve modern hizmetleri nedenleriyle uzun bir süre en ünlü hastahane olarak tanınmıştır.

Müslümanların kurduğu bu modern hastahanelerin fevkalade düzenli ve disiplinli bir idaresi vardı, hastaların dinine, mezhebine, mesleğine ve mevkisine bakılmadan hepsine itina ve özen gösterilir, dikkatle muayene ve tedavi edilirlerdi. Bugün olduğu gibi her hastalığın belli ve ayrı bölümü vardı, salon ve odaları ayrılmıştı; tıp ve eczacılık fakülteleri de aynı binadaydı, öğrenciler her şeyi pratik olarak öğrenmekteydi burada, öğrenimle uygulama iç içeydi. I. Dünya savaşı sırasında gerçek anlamda hizmet veren seyyar hastahaneler bundan asırlar önce müslümanlar tarafından keşfedilmişti; develer ve katırlara yüklenen malzeme ve beraberindeki doktorlar dere-tepe demeden dört bir yana hizmet veriyordu; Selçuklu hükümdarlarından Sultan Mahmud'un karargahında 40 deveden müteşekkil bir seyyar hastahane vardı (1).

Müslümanların hastahaneleri temizlik ve sağlık bakımından bugünkü Avrupa hastahanelerinden daha ileri konumdaydı. Çok büyük alanlar üzerine kurulan bu binaların oda ve salonları çok geniş, aydınlık, rahat, fevkalâde ferah, hava değişimi ve havalandırması mükemmeldi su sıkıntısı yoktu. Zekeriya Râzi'den, hastahane tesisi için Bağdat şehrinin havası ve suyu en iyi olan mahallini seçmesi istendiğinde bu dâhi bilim adamının kullandığı sade yöntem, bugün bile bulaşıcı hastalık uzmanlarını hayrette bırakmaktadır. Hekim Râzi, Bağdat şehri ve etrafında belli yerleri tespit ederek buralarda birer parça et astırır, açık havada asılı duran bu et parçalarından en geç bozulan etin bulunduğu bölgeyi hastahane yapımı için sağlığa en elverişli mekan ilan eder ve hastahane binası oraya inşa edilirdi (1).

Müslümanların kurduğu hastahaneler tıpkı bugünkü modern hastahaneler gibi genişti, her bölümün ayrı ve büyük salonları vardı, hastahanelerde tıp öğrencileri için de yurt yapılmıştı; öğrenciler böylece bütün hastalıkları

yakından görüp tanıyor, tedavilere bizzat şahit ve müdahil oluyor, böylece her şeyi pratik ve deneyli öğrenme şansına kavuşuyordu (1).

Yine bugün olduğu gibi, asırlar önce müslümanlar akıl hastalıkları için ayrı ve özel hastahaneler yaptırmışlardı, delilere burada özel odalar, hatta ücretsiz olarak ev veriliyordu (1).

Kâhire'de müslümanlar çok büyük ve modern bir hastahane yapmışlardı, çiçeklerle dolu bahçeleri ve fıskiyeli güzel havuzları vardı, küçük bahçelerin yanı sıra dört büyük bahçesi olan bu modern ve güzel hastahaneye müracaat eden her hasta kabul edilir, tedavisi tamamlanıp da iyileşen her hastaya, taburcu edilirken 5 adet altın akçe hediye edilirdi" Kurtuba'da 600 cami, 900 hamam, 50 hastahane vardı (1).

Ortaçağda Türklerde de Bimarhaneler (akıl hastahaneleri) ve Darüşşifalar (hastahane) bulunuyordu. Bunlar aynı zamanda eğitim ve öğretim veren zamanımızın fakülteleri gibiydiler. Büyük Selçuklular döneminde klasik tıp anlayışı vardı. Bu dönemde kalp ve ateş kontrolü, idrar muayenesi gibi tanı ve tedavi yöntemleri oldukça gelişmiş olduğu anlaşılmaktadır. Melikşah zamanında 40 deve ile taşınan seyyar hastahanenin varlığı kaynaklardan öğrenilmektedir (2).

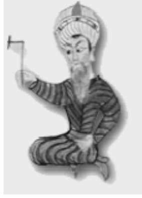
Anadolu Selçukluları döneminde inşa edilen Darüşşifalar:

1. Mardin Darüşşifası (Bugün mevcut değildir)
2. Kayseri Nesibe Darüşşifası İnşa edilmiş en erken tıp kompleksidir.
3. Sivas Darüşşifası
4. Divriği Darüşşifası
5. Çankırı Darüşşifası
6. Kastamonu Darüşşifası
7. Tokat Darüşşifası (Gökmedrese)
8. Amasya Darüşşifası

Darüşşifa denilen binalar, Selçuklu ve Osmanlı döneminde hastaları iyileştirme amacıyla inşa edilmiş yapılardır. Amasya'da bulunan Darüşşifa'yı (Bimarhane) diğerlerinden ayıran en önemli özellik, bütün dünyada, akıl hastalarının müzik ve su sesiyle iyileştirildiği ilk yer olmasıdır.

İlhanlı hükümdarı Sultan Muhammed Olcaytuğ'un eşi İlduz Hatun için yapılan Darüşşifa'nın inşaatına 1308 yılında başlamış ve bina 1309 yılında tamamlanmıştır.

Amasya Darüşşifası, günümüzdeki, hastahanesi olan tıp fakültelerine benziyordu. Yani bir yandan öğrencilere tıp bilgileri veriliyor, diğer yandan da hastalar tedavi ediliyordu. 1386 yılında doğan ve Amasyalı bir hekim olan Sabuncuoğlu Şerefeddin, burada 14 yıl hekimlik yapmıştır. "Cerrahiye-i al Haniye" adlı bir minyatürlerle süslü bir kitap yazmış, bu kitabı bizzat Fatih Sultan Mehmet'e sunmuştur.







Bina Klasik Selçuklu eserlerinin özelliklerini taşımaktadır. Zengin süslemeli bir ana girişi vardır. Kapı kemerlerinin kilit taşında, ilk defa rastlanan bir motif olarak, bağdaş kurmuş bir insan figürü işlenmiştir. Ana girişin sağ ve solunda birbirinin aynı iki pencere bulunur.

Bimarhane Tanzimat'la beraber önemini yitirmiş, önce ipekböceği kozacılarının yeri, sonra da Amasya esnafının deposu olarak kullanılmıştır. 1939 depreminde harap duruma gelmiş, 1945 yılında dış cephesi kısmen onarım görmüştür. Son olarak da 1992 yılında restorasyon çalışmalarına başlanmış, bu çalışmalar 1997'de sona ermiştir. 1999 yılından itibaren de Belediye Konservatuarına devredilmiştir. Halen Türk Halk Müziği, Türk Sanat Müziği ve Tasavvuf Müziği alanlarında çalışmalar yapılmakta, çeşitli enstrümanlar için kurslar düzenlenmektedir.

Divriği Darüşşifası

Sivas'ın Divriği ilçesindedir. Mengücekoğulları Beyi Ahmet Şah'ın eşi ve Fahrettin Behramşah'ın kızı Turan Melek tarafından Camiyle birlikte 1228-1229 yıllarında yaptırılmıştır. Mimarı Ahlatlı Muğis oğlu Hürremşah'tır. Dikdörtgen planlıdır. Türbe bölümünde Ahmet Şah ve eşi Turan Melek dahil 16 kişinin mezarı bulunmaktadır. Taş bezemeleriyle ünlüdür.



Edirne Darüşşifası

Orta çağda ve batılı ülkelerde ruhlarına şeytan girdi diye Akıl hastaları, insanlık dışı ağır işkencelere maruz bırakılır, hatta diri diri yakılırlarken; Edirnede Sultan 2. Bayezit'in 1488 de Mimar Hayrettin'e inşa ettirdiği

külliyenin DARÜŞŞİFA-Bimarhane (akıl hastahanesi) bölümünde MÜZİK'le tedavi ediliyorlardı. 1640 da bu darüşşifa'yı ziyaret eden Evliya Çelebi, seyahatnamesinde ruh hastalarının burada müzikle nasıl tedavi edildiklerini uzun uzadıya anlatıyordu. Müzikle tedavi, aslında Osmanlı Türk ruh hekimlerinin bir buluşu değildi. Fakat, bilimsel çalışmaları ile ruh hekimliği alanında da, çağdaşlarına göre yüksek düzeye ulaşmış Osmanlı Türk ruh hekimleri, hastaların müzikle tedavi konusunda bir hayli ileri gitmişlerdi. Yine Evliya Çelebi 'ye göre "müziğin insan ruhu üzerindeki olumlu etkisi konusunda yeteri bilgi ve deneyime sahip Darüşşifanın hekimbaşısı, hastalarına önce çeşitli müzik makamları dinletiyor, kalp atışlarının hızlanıp yada yavaşladığına bakıyor, yararlandıkları uygun melodiyi belirliyor, şikayetleri ve benzer hastalıkları bir araya getiriyor, Darüşşifanın müzik ekibine haftanın belirli günlerine konserler tertipletiyordu. Evliya Çelebi, zihni açma, hafıza ve hatıraları güçlendirmede İSFEHAN, aşırı hareketli, heyecanlı hastaları sakinleştirmede REHAVİ, sıkıntılı, karamsar durgun ve neşesiz hastalara da KUÇİ makamının iyi geldiğine seyahatnamesinde belirmişti. Osmanlı Türk Ruh hekimleri tarafından bilimsel anlamda ve başarı ile uygulanan bu MÜZİKLE TEDAVİ günümüz modern psikiyatrisinde bir yenilik olarak gösterilmekte ve üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (5).

RÖNESANS

Rönesans ile beraber insanın daha gerçekçi ve doğru incelenmesi başlamış ve insanın Tanrı'ya olan bağlılığı yanında kişi olarak insan ele alınmıştır. Rönesans başlangıcı olarak kabul edilen 13. yy.dan itibaren bilimde ve tıpta dinin etkileri azalmağa başlamış ve yy.lar boyunca gelişen laik düşünce hakim olmuştur. Bu devirde İslâm ve Antik düşüncenin etkisi belirli olarak ortadadır (2).

Onüçüncü yy.ın en önemli düşünürleri Büyük Albert ve Thomas Aquinas'tır. Değişik ruhsal belirtiler üzerinde görüşler ortaya koymuşlardır. Fakat en önemli katkıları ruhsal bozuklukların temelinde daima organik, bedensel bir bozukluk bulunduğunu ileri sürmeleridir. Ruh daima sağlamdır, ancak bedensel, organik bir bozukluk onu saptırabilir. Bu görüşler 19. yy. Alman psikiyatrisini etkilemiş ve Latin psikiyatrisinde bugüne kadar devam eden bir geleneği sürdürmüştür (2).

Rönesans psikiyatrisinde "Deli İmajı" da önemli bir yer tutar. Muhtemelen ağır baskıdan çıkmanın bir sonucu kitle nörozları, dans epidemileri belirdi. Toplumun "Deli"ye karşı durumu değişti. İslâm etkisi de bulunan "Deliyi" kabul etme ve hatta "Deli"nin bazı şeyleri daha iyi bilen, daha iyi sezen bir kişi kabul edilmesi edebiyatı da etkiliyor. Erasmus'un "Deliliğe Methiye", Rabelais'in "Gargantua ve Pantagruel" ve Cervantes'in "Don Quixote"si güzel örneklerdir (2).

Büyücülük bu dönemin Pagan kültüründen kalma önemli olaylarından bir tanesi görülüyor. Akıl hastaları yanında büyücülükle uğraşanlar veya bu tur toplantılara katılanlar kilisenin takibine uğruyorlar ve İngiltere dışında yüzbinler işkence görüyor veya öldürülüyor. Bu tur olaylarda ölüm cezasının kaldırılması ancak 17. yy. sonlarında gerçekleşiyor. Gariptir ki Musevi Hıristiyan geleneğinde kadın Hz. Adem'i Cennet'ten kovduran Hz. Havva'nın suçunu uzun bir sure taşımıştır. Büyücülüğü kadının erkeği protestosu şeklinde yorumlanmıştır. Yine gariptir ki akılcı bir devrenin başlaması ile büyücülüğün yaygınlaşmasının hemen aynı zamana denk gelmesi ve engizisyon mahkemelerinin her iki yaklaşımı da yargılayıp yüzbinleri cezalandırması bir rastlantı olmaktan çok yenileşmeyi engellemenin bir turu olsa gerek (2).

Orta Çağ ve Rönesans'ta kadının toplumdaki yeri ve büyücülük bazı büyük hümanistlerin (Vives, Agrippa ve Weyer gibi) çalışmaları ile bilinmektedir. Vives l824'de kadınların eğitimi üzerine öncü olabilecek bir kitap yazdı. Ertesi yıl bilhassa akıl hastalığı olanları korumak üzere özel hastahaneler gerektiğini savunan, sosyal güvenliği de içeren bir başka kitap yazdı. Bu kitaptaki bir çok ilginç şeyler arasında psikolojik assosiasyon'un farkına varılması, emosyonel kaynağın tanınması, insan davranışında içgüdülere önem verilmesi ve bazı duygularımızdaki ambivalansa olan inanç kendisini modern ampirik psikolojinin kurucusu ve dinamik psikolojinin başlatıcısı durumuna getirmiştir. Gezici bilgin Cornelius Agrippa kadın cinsinin savunmasında belki daha açık sözlü idi. Bu amaç için hayatını tehlikeye koyduğu söylenir. Bütün bunlar yeni bir eğilimin, Antik Çağ geleneğinden temelini alan klasik akılcılıkla insana daha yeni bir bakışın ortaya çıktığını gösterir. Aile hayatı ve çocukların eğitimi için 15. yy.da İtalya'da yayınlanan kitaplar hümanistik birikimin başladığını göstermektedir (2).

Agrippa gizli ilimler üzerine yazdığı kitaplar nedeni ile tartışmalı bir kişiliği de olan biriydi ve Johann Weyer üzerindeki etkisi önemlidir. Weyer Onaltıncı yy.'da yaşamış ve lS63'de Basel'de yayınladığı De Praestigus Daemonum adlı kitabı ile ün yapmış bir hekimdir. Kitabı psikiyatri tarihinde bir dönüm noktasını işaretler. Büyücülüğü reddederek görüşlerini bilimsel bir şekilde ortaya koymağa çalışmış; büyücülüğü destekleyen kiliseyi ağır bir şekilde yermiştir. Kazandığı geniş klinik deneyim onun toksik psikozları, epilepsiyi, senil psikozları, kabusları, histeriyi, sanrıları, paranoiayı, folie a deux ve melankoliyi çok açık şekilde tanımlaması ile sonuçlanmıştır. Hasta ilişkilerinde modern terapötik yaklaşımın temelleri görülür. Kişinin ihtiyacının kuruluşla rın kaidelerinden önce gelmesini savunmuştur. Tarihsel açıdan, Weyer için ilk psikiyatrist denebilir. Bu yy.ın önemli bir kişisi de Paracelsus'tur (2).



Paracelsus (1493-1541)

Paracelsus'un asıl adı: Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim olup, İsviçre'de Zürih kenti yakınlarında küçük bir kasabada doğmuştur. Paracelsus, hayatı boyunca bir şarlatan olarak tanınmıştı. Uzun adı içinde yer alan Theophrastus gibi ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tedavisinde afyon ve afyon içeren ilaçları, maddeleri kullanmıştır. Paracelsus, bilimsel düşünce, felsefe, tıp, hastalıklar, tedavi yolları, yöntemleri ile ilgili görüşlerini düşüncelerini geliştirirken, önce Galenus ve İbn-i Sina'ın görüşlerinden yararlanmış; daha sonra bu görüşlere karşı çıkarak geleneksel tıbbı kötülemiş; hekimliğe kimyayı sokmuş; buna karşın ruhsal hastalıkların doğa üstü güçlerle ve ruhlarla ilgili olduğunu ileri sürmüştür. "İnsan Düşüncesi ve Mantığını Çökerten Hastalıklar" adlı kitabında, sara, akut mani, zekâ geriliği, kalıtımla ilgili hastalıklar, melankoli ve zehirlenmelere bağlı doğal kaynaklı ruhsal bozukluklar ve hastalıklar yanında, doğal olmayan, doğa üstü güçlerden kaynaklanan bozukluklara ve hastalıklara da yer vermiştir.

Kopernik'in mutlak simetrik evren inancı onu Kopernikçi düşünceye sevketmişti. Benzer şekilde, insan bedenindeki kusursuz düzen de onu büyülemişti.

Paracelsus takma adlı bu adam, gizemli biri olarak bilinir. Bu, onun kendini mesleğinin genel çizgilerine ters düşen çalışmalar yapan romalı büyük tıp otoritesi Celsus ile bir tutulmasından kaynaklanmaktadır. Gerçek adı Theophrastus Philippus Aurelus Bombastus von Hohenheim'dır. Tıp dalında bir diploması yoktu. Bildiklerini sürekli yaptığı geziler sırasında öğrenmişti. Eğitiminde babasının doğrudan rolü de büyüktü. Bir süre Strasburg'da tıp eğitimi gördüyse de bu kısa sürdü.

Paracelsus Basel'e, buradaki matbaanın kurucusu ve Yunanca ilk incil'i basan Johann Froben'in önemli bir hastalığını tedavi etmek için çağrıldı. Froben'i iyileştirmeyi başaran Paracelsus, burada onunla birlikte yaşayan Erasmus'u da tedavi etti. Her ikisi de bu genç adamın başarısından o kadar etkilenmişti ki onu başdoktor olarak üniversiteye profesör atadılar. Ancak buradaki hekimler, diploması olmadığından ve Hipokrat yemini etmeyi kabul etmediği için onu dışlamışlardı. Onun tıbba bakışı da diğer meslektaşlarından farklıydı. Bunu, 24 Haziran 1527'de "öğrenci günü" sırasında, Galen'in ve İbn-i Sina'nın kitaplarını şenlik ateşine atarak gösterdi. Derslerini bundan böyle hastalarıyla olan deneyimlerine dayanarak anlatacağını söylüyordu. Bu davranışı tüm tepkileri üzerine çekti. Dersleri Latince yerine "İsviçre Almanca'sı" denen yerel bir dille

anlatması ve derslerine halktan kişileri de alması ona karşı duyulan öfkenin büyümesine neden oldu.



Paracelsus: *"Bir insanı hasta eden şey, küçük dozlarda verildiğine onu iyileştirir de"* *görüşünü ilk ortaya atan kişi olmuştu. Böylece "benzeriyle tedavi edilen hastalık= homeopati"* kavramı doğmuştu. Simya'ya ilgi duyuyordu. Simya ile yeni bilim arasındaki uçurumu kapatmaya çalışıyordu. Paracelsus, madencilerin göğüs hastalıklarına kötü ruhlar yerine maden gazlarının yol açtığını öne süren ilk kişi oldu. Ondan önce hiç kimse belli yörelerde sıkça görülen Guatr hastalığıyla içilen sudaki bazı minerallerin eksikliği arasında bir bağlantı kurmayı akıl etmemişti.

Paracelsus madenci hastalıklarını ciğer rahatsızlıkları ve mide ülseri olarak tanımlamıştır. Bunlara neden olarak solunum ya da cilt aracılığıyla ciğere ve bedene giden mineralleri göstermiştir. Arsenik, antimon ve alkalinlerin yol açtığı hastalıkların farklılıklarını not almış, akut ve kronik zehirlenmeyi birbirinden ayırmıştır. Civa zehirlenmesine ayırdığı özel bir bölümde de bu hastalığın somut semptomlarını belirtmiştir: Gastritik şikayetler, ağzın duyarlılığını yitirmesi, dişlerin kararması ve titreme gibi... Civa zehirlenmesinin tedavisinde zehirin vücudun belli bölgelerinde toplanmasını temel alarak, cerrahın civanın bedenden çıkabileceği delikler açmasını önermiştir.

Paracelsus kimya sistemine, eski Yunan filozoflarının toprak, hava ateş ve su öğelerine, niteliği uçuculuk olan civa; yanıcılık olan kükürt ve niteliği değişmeyen, kararlı kalan tuzu eklemiştir. Civanın düşünceyi; kükürtün ruhu; tuzun bedeni simgelediğini belirtmiştir. Tıpta kullanılan ilaçların yapımı, etkileri, tedavi alanındaki yeri ve rolüne ilişkin ayrıntılı bilgi veren Paracelsus, ilaç tedavisine öncülük etmiş; bozuk dokuların onarımını sağlayan merhemler hazırlamış; cerrahi girişim koşullarını belirtmiştir. Paracelsus, ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tedavisinde içinde afyon, limon, portakal, tarçın, karanfil, safran, amber bulunan bir damla önermiş, afyon içeren birçok ilacın çeşitli hastalıklarda etkili olduğunu yazmıştır. Paracelsus ruhsal bozukluklarda ve hastalıklarda kullandığı tedavi yöntemini ve ilaçları açıklamamış, bunları kendinin gizli gücü ve becerisi olarak saklamıştır. Bu nedenle, hermetik (gizli, saklı, sır) olan hekimliğin babası sayılmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalar afyonun ve içinde afyon bulunan ilaçların sır olan tedavinin temel maddesi olduğunu ortaya koymuştur.

Akıl hastalarına hümanistik, anlayışlı yaklaşımı savunmuş; kişiliğe dinamik açıdan bakmış ve ruh hastalıklarında kişiliğin tüm olarak hadisenin içine girdiğini söylemiştir. Manik depresif psikoz, psikopatik kişilik ve ruhsal toplu salgınlar üzerinde yazmıştır. Akıl hastasının ne günahkar, ne suçlu olduğunu, sadece tıbbi yardıma muhtaç bir hasta olduğunu belirtmiştir.Psikodinamik açıdan da yansıtma, ambivalans, bilinçaltı, kendini tahribe yönelik eğilimler ve libidonun ekonomisinden bahsetmiştir. Psişik hastalıkların sadece psişik yollarla tedavisinde ısrar etmiş ve danışma, telkin, mantıklandırma ve cesaretlendirme şeklinde bir psikoterapi tekniği geliştirmiştir.

Psikolojiye o dönemde katkılarda bulunanlar arasında Leonardo da Vinci'yi de söylemek gerekecektir. Çok yönlü bir dahi olan Vinci, Galile ve Bacon'dan önce kadavralar üzerinde yaptığı bazı deney ve araştırmalarla bilimsel metodolojiyi geliştirmeğe çalışmış; sinir sisteminin çalışmasında çağdaş görüşlere yakın görüşler ortaya atmış; lekeler ve bulutların yorumu ile bir tur projektif test geliştirmiş, algılamanın psikofizyolojisi, duyguların fizyonomik ifadesi ve belleğin duygusal seçiciliği, dürtülerin akıl üzerindeki önemli etkileri konusunda durmuştur (2,3).

Bütün bu parça parça gelişmelere rağmen, genelde Rönesans'ın doruk noktasında bile akıl hastalarına bakım açısından Orta Çağ ve ondan önceki devrelerden farklı bir ileri gidiş yoktu. Hâlâ hastaların iyileştirilmesinde ilahî ve doğaüstü güçlerden büyük beklentiler vardı. Rönesans Çağı'nın önemli çelişkilerinden biri insancıl yaklaşıma karşın toplum sorumluluğunun hemen hemen bulunmayışıdır. Bu ortam içinde, 14. yy.'da akıl hastalarının tedavisi, daha doğrusu muhafazası için bir çok kuruluşlar ortaya çıktı. Bunların içinde, Metz (Belçika, 1100), Uppsala (İsveç, 1305), Bergamo (İtalya, 1325) ve Floransa (İtalya, 1385) en önemlileridir. Bundan başka, Belçika'da Gheel Orta Çağ'dan başlayarak zamanımıza kadar uzanan bir akıl hastalıkları merkezi oldu. Merkezin kurulması, orada bulunan ve acıklı bir öyküsü olan St. Dymphna kilisesinin akıl hastalıklarında iyileştirici etkisinin bulunduğu inancı idi. Bu merkez halen çağdaş yöntemlerle bir açık hastahane, psikiyatrik hastaların sağlıklı bir oturma merkezi olarak varlığını sürdürmektedir (2,3).

Batıda geleneksel olarak ilk akıl hastahanesinin kuruluşu İspanyol papazı Peder Jofre'nin Valensia'da 1409 yılında açtığı hastahanedir. Peder Jofre bir gün sokakta bir akıl hastasına yapılan alay ve kabalıkla karışan ve o çağda çok yaygın bir davranış olan bir olayla karşılaşmış. Bunun utanç ve üzüntüsü ile çareler düşünmüş ve Valensia'daki hastahaneyi kurmuş. İspanya'da 1412 ile 1489 yılları arasında buna benzer beş kuruluş açılmış ve İspanyol etkisi ile

1567'de Mexico'da da bir akıl hastahanesi açılmış, Hiç şüphe yok ki akıl hastalarının hastahanelerde tedavisinde hem Eski Dünya ve hem Yeni Dünya'da İspanyol etkisi en ön sırayı tutar. Yine aynı şekilde İspanyollar'ın ruh hastalarına karşı bu yeni tutumlarına İspanya'daki Müslümanlar'ın akıl hastalarına karşı tutumları ve bu Müslümanlar'ın daha önceki yy.larda kurdukları akıl hastahaneleri çok büyük bir şekilde etkilemiştir. İspanya'da İslâm akıl hastahaneleri ile, örneğin Muhammed V.'in Granada'da 1365'de kurduğu akıl hastahanesi ile İspanyollar'ınkiler arasında büyük benzerlikler buna kanıttır (1-4).

Bu akıl hastahanelerinin kimler tarafından, nasıl ve ne ölçüde tedavide etkili çalıştıklarını kesin bilemiyoruz. Hastalarına, Sheakespeare'in de değindiği ünlü Bethlehem'in 1403'de altı akıl hastası vardı ve ancak 1632'de ilk defa bir hekim müdür tarafından idare edilmeye başlandı. Bethlehem'de hastaların gördüğü muamele ve bir kaç kuruş karşılığında halka pazar, panayır yerlerinde teşhir edilmeleri bu tutumun o çağda yaygın olduğunu göstermektedir. Çağın sokaktaki adamının akıl hastahaneleri ve deliliğe karşı tutumunu bazı yazarların yapıtlarından öğreniyoruz. Aydın papaz Tomasso Gargoni'nin Onaltıncı yy.da "Iyileşmez Çılgınlar Hastahanesi" adlı kitabı güzel bir örnektir. Fakat bilhassa Sheakespeare'in insanları ve olayları incelemedeki büyük yeteneği yalnız çağını yansıtmakla kalmamış; çağından sonra da Goethe, Lessing, Freud, Erikson gibi düşünürlerin yorum ve incelemelerine neden olmuştur. Bu çağda Rönesans'ın "Deli" tablosu yavaşça silinmiş ve Reform ile beraber insan psikolojisinin daha iyi bilinmesi ile sağlıktan hastalığa doğru bir devamlılık, tutkuların önemi, aklın tutkular ile ilişkileri üzerinde düşünülmeğe başlanmıştır (2).

ÇAĞDAŞ HEKİMLİĞE DOĞRU

Onaltıncı ve On yedinci yy.ları çağdaş tıbbın kaynağı olarak incelemek gerekir. Onyedinci yy.ı, Rönesans'ta kendini büyücülük manisi şeklinde ortaya koyan, tanrılara eleştirisiz eski inanç ve bağımlılıktan bilimde yöntemolojik eleştiriye geçiş ve uygulama dönemi olarak kabul etmek gerekir. Galile ve Bacon'a bilimsel deneyin temel ölçülerini formüle etmedeki hakları verilmelidir. Latincenin zamanın bilim dili olması da onların yazılarının bilim dünyasında yayılmasını kolaylaştırmıştır. Onyedinci yy.ın ikinci yarısında dört bilimsel dernek ilk defa ortaya çıktı. Academia del Cimento (İtalya), The Royal Society (İngiltere), Academie des Savants (Fransa) ve Berlin Akademie (Almanya). Bunların bilimsel dergileri yayımlanmaya başlandı. Kopernik devrimi, Harvey'in dolaşım üzerindeki açıklamaları, Santoria'nın metabolizma

üzerindeki çalışmaları, Bonet'nin patolojik anatomi üzerindeki çalışmaları, 18. yy. başında Galvani'nin fizyoloji teorileri artık simya ve astroloji devrini ortadan kaldırmaya başlamışlardı (2).

René Decartes 16. yy. “Cogito ergo sum”: “Düşünüyorum, öyleyse varım.” Cümlesiyle meşhur olan René Descartes’e göre insan, iki farklı yapıdan, yani akıldan ve maddeden oluşur. Doğanın: akıl ve madde, özne ve nesne, gözleyen ve gözlemlenen olarak iki tür varlığa ayrılması, batılı insanın dünyaya bakış tarzının yapısal bir parçası haline geldi. Bugün filozoflar bundan “ Kartezyen Dualite ” olarak söz ederler.

Descartes, bir matematik dehasıydı ve analitik geometri ya da koordinat geometriyi ve diyagramı da buldu. Bir diyagram üzerinde yer alan herkesin bildiği o iki çizgi onun adını taşımaktadır. Bunlara Kartezyen koordinatlar denir. Kartezyen de, Descartes adından türetilmiş bir sıfattır.

Descartes Onyedinci yy. rasyonalizminin en öndeki temsilcisidir. Beden ve ruhu ayrımının etkisi yirminci yy. başına kadar sürmüştür. Aklı veya ruhsal yaşa mı, o zamanki deyim ile "sensorium commune"u pineal gland'a yerleştirmesi çağının bir çok araştırıcı ve düşünürlerini akıl için beyinde değişik yerler aramaya sevk etmiştir. Emosyonel faktörlere büyük önem veriyordu. Bir çok büyük düşünürde olduğu gibi kendi hayat deneyimleri ve krizlerinin sonradan geliştirdikleri düşünce sistemleri üzerine büyük etkisinin Descartes'in yaşamında da var olduğu söylenir. Onyedi yaşın da Jesuit öğretiyi (çok disiplinli bir Katolik mezhebi) reddetmesi ve 23 yaşında gördüğü uç mistik rüyasının, matematik temele dayanan felsefe sistemini şekillendirdiği söylenir (2).

Psikiyatri tarihinde J 7. yy.ın en önemli iki ismi Zacchia ve Sydenham yönelim açısından tamamı ile farklı idiler.

Zacchia Adlî Psikiyatrinin babası sayılır. Yıllarca Papa'nın doktorluğunu yaptığı ve en üst kilise yargı organına danışman olarak çağırıldığı için çağında etkisi büyüktu. Kişinin ruhsal durumu hakkında karar verecek kişinin hekim olacağı kaidesini koymuştur. Gözlemde kişinin davranışı, lisanı, sağlam muhakeme yapabilme yeteneği ve emosyonel durumuna bakılması gerektiğini yazdı. Questions MedicoLegales isimli kitabında vak'a örnekleri vermiş ve ruh hastalıklarını uç başlık altında toplamıştır. 1. Fatuitas; gelişmemiş ve psikopat kişiler bu isim altında toplanmıştır, 2. Insania; mani, melankoli ve tutku bozukluklarını içine alır, 3. Phrenitis; Hipokratik gelenek içinde organik durumları kapsar. Zacchia çağımızda "Yurttaşlık Yasası Medeni Kanun"

kapsamına giren bütün olaylara da değinmiştir. "Kanundan önce kişi gelir" deyimi ile liberal tutumunu ortaya koymuştur (2).

Onyedinci yy.ın psikiyatri tarihi açısından ikinci önemli kişisi Thomas Sydenham'dır. Modern tıbba klinik yaklaşım getirmiş olması ile ünlüdür. Doğrudan akıl hastalıkları ile ilgilenmemiş ise de hastaları arasında nörotik ve histerik belirtilerin önemini fark etmiş ve belirtilerini ayrıntıları ile incelemiş ve yazmıştır. O zamana kadar gelen genel inanca karşın histerik belirtilerin yalnız kadınlarda değil, erkek ve hatta çocuklarda da bulunabileceğini söyledi. Histerik belirtilere bugün konversiyon belirtileri dediğimiz belirtileri de ilave etmiştir. Çağında psikiyatri başlıca psikozlarla uğraşmasına rağmen Sydenham daha çok nörozlara önem vermiştir. Sydenham'ın bu görüşleri ancak Yirminci yy.'da önem kazanmıştır (2).

Linnaeus'un botanikteki çok önemli sınıflandırması psikiyatride de bir sınıflandırma karmaşası devrini açmıştır. Bu karmaşa içinde 18. yy.da hipokondri melankoliden ayrılmıştır. Bu yy.da hipokondrinin bir adı da "İngiliz hastalığı" idi ve o yy.da İngiltere'deki sosyal ve ekonomik gelişmeye bağlanmıştı.

Yine bu yıllarda ekonomide liberalizm ve dinde Puritanizm'in gelişmesi çalışmayı ahlak, tembelliği gunah sayıyordu. Nitekim bir papaz olan Robert Burton'un 1621'de yazdığı Anatomy of Melancholy kitabında bunun örnekleri vardır. Aynı zamanda bu kitapta ruh hastalığının ilahî bir ceza olmaktan çıkıp bir çok duygusal olayların, yaşam tarzlarının sonucu olduğu anlatılmaya çalışılmıştır. Akıl çağının bir başka özelliği de irrasyonel olana hoş görünün azalmasıdır. Bir taraftan ruh hastalıklarının nedenlerinde tutkular, duygular, davranış ve yaşam şekilleri tartışılırken filozofik açıdan irrasyonelite (mantıksızlık) şiddetle reddediliyordu. Orta Çağ'daki Tanrı'nın yerini "Akıl mantık" almış gibi idi. Devrin yazarlarından biri akıl hastalarını toplumun korunması açısından vahşi hayvanlar gibi kafeslerde tutulması gereken yaratıklar olarak gösteriyordu. Değişik nedenlerden yine akıl hastalarının durumu görmemezlikten geliniyordu, alaya alınıyordu. Başta Katolik kilisesi olmak üzere dini organizasyonlar akıl hastaları için muhafaza ve tedavi yerleri açıyorlar ve hastalara tutum ve yaklaşımlarında önemli değişiklikler gözleniyordu. Bir örnek olmak üzere bu tarzda kurulmuş ünlü Bethlehem hastahanesine iki yy. sonra, 1632'de ilk kez bir hekim müdür atandı. Politik açıdan da akıl hastaları alışılmışın dışında düşündükleri ve davrandıkları için toplum açısından bir tehlike sayılıyorlardı. Nitekim Pinel'in akıl hastalarını zincirden kurtarması ancak Fransız Devrimi'nin getirdiği özgür ortam içinde olabilmiştir (2).

Modern psikiyatrinin tıbbın bir dalı olarak günümüzdeki yerini almasının öyküsü, asıl olarak 17. yy.a kadar dayanmaktadır. Bu yy. insanı dinsel kavrayıştan bilimsel incelemeyle anlamaya çalışan ve değerli çalışmalar yapan Galileo, Bacon Harvey ve Descartes gibi seçkin insanların parlak girişimlerine sahne olmuştur. Yine bu yy.ın başında İsveçli hekim Felix Platter ve İtalyan hekim Paolo Zachia ruhsal hastalıkların sınıflandırılması ile ilgili kitaplar yazmışlar; tıpta klinik yaklaşımın başlatıcısı olarak sayılan Thomas Sydenham'ın ruhsal hastalıkların klinik belirtileri ile ilgili önemli gözlemler yapmıştır. Ruhsal hastalığı, zührevi hastalığı ve sarası olan kişilerin henüz birbirlerinden ayrılmadan topluca tedavi edildikleri ilk hastahane 1656'da Paris'te kurulmuştur (23).

Onsekizinci yy.ın sonları ile Ondokuzuncu yy.ın başlarında ruh hastalarını ele alış ve onlara bakım açısından üç önemli kişiden bahsetmek gerekecektir. Bunlar Fransız Pinel, İtalyan Chiarugi ve İngiliz Tuke'dür. Yukarda değindiğimiz gibi Pinel'in akıl hastalarını zincirden kurtarma öncülüğü hemen aynı zamanlarda her üçü tarafından kendi ülkelerinde yapılmış ve her üçünün hastalara yaklaşımı "Moral tedavi" kavramı içinde, onlarla bir tür psikoterapiye yönelik ilişki olmuştur. Örnek olarak, William Tuke'ün 1796'da York'ta açtığı 30 yataklı "Retreat Sığınak" isimli akıl hastahanesi gösterilebilir. Sığınak'ta hastalar misafir olarak kabul ediliyor, dostça bir ortamda anlayış ve nezaketle muamele ediliyor, fizik kısıtlama, bağlama olmadığı gibi, direkt tıbbi tedavi de yapılmıyor; buna mukabil daha ziyade ilişkiler ve el işlerinde çalışma cesaretlendiriliyordu (2).

Bu dönemin değişik yaklaşımları olan Viyana'lı iki temsilcisinden de bahsetmek gerekecektir. Frenolojinin kurucusu Franz Joseph Gal1 (1758 -1828) ve Franz Anton Mesmer (1734 -1815). Gall'e göre ruhsal fakülteler doğuştan geliyordu ve bunlar kafatasındaki bazı özel çıkıntılara uyan beyin kabarcıklarından çıkardı. Sonuçta,beyinde böyle 27 organ saptadı ve her birine bir ruhsal fakülte yerleştirdi. Böylece, dış görünümden insanların ruhsal yapı ve yetenekleri hakkında bilgi sahibi olunabileceğini düşündü. Bu görüşün çağımızda bilimsel yeri yoksa da Gall'in çalışmaları beyin lokalizasyonu üzerine sonraki çalışmalara yol açmıştır (2).

18. yy.ın sonlarına doğru Avrupa'da çelişkili bir tablo vardır. Bilimsel eserler çoğalırken, hekimler ruh hastalarına bakmaya yanaşmamaktadırlar. Modern Psikiyatrinin kuruluş yılları, Aydınlanma hareketi ve Fransız Devriminin sağladığı toplumsal değişikliklerin meydana geldiği 18. yy.ın sonları ve 19. yy.ın başlarına rastlamaktadır. Psikiyatride bu dönem Pinel'in geliştirdiği

tedaviye atfen "Moral Tedavi" dönemi olarak adlandırılmıştır. Bu dönemde Avrupa'nın birçok ülkesindeki hekimler tıpkı Pinel gibi ruh hastalarına insanca davranmanın temel alındığı çeşitli tedaviler uygulamışlardır. Bu dönemde Frenolojinin kurucusu Gall, insanın kafatasının şekli ile ruhsal yapısı arasında ilişki olduğunu ileri sürmüş, beyin anatomisi ile nöropsikolojik yapı arasındaki olası ilişkiyi ortaya çıkartmaya yönelik çalışmalar yapmıştır (23). Mesmer'in ortaya attığı hayvanî magnetizma (animal magnetism) ve bu yolla ruh hastalıklarının iyileştirilmesi kavramı çağında olumlu ve olumsuz büyük tepkiler uyandırdı. Başlangıçta başarı gibi gözüken yaklaşımı sonra sürmedi ve Mesmer inzivaya çekildi. Daha sonraki gözlemler ‘animal magnetism’ ile trans halleri arasında benzerlik buldular ve nihayet James Braid (1795 1860) bu sorunu "Hypnosis" kelimesine bağladı (1-4).

Onyedinci yy.'dan Ondokuzuncu yy.ortalarına kadar A.B.D. Psikiyatrisi'nin gelişimi hemen hemen İngiltere'dekine paralel olmuştur. Sydenham'ın öğrencilerinden olan ve Amerikan Psikiyatrisinin babası sayılan Benjamin Rush, Pensilvanya Akıl Hastahanesinin kurucusu ve "Moral T edavi"nin önde gelenlerindendir. York'taki uygulamaya benzer bir uygulama Pensilvanya'da sürdürülmüştür. Bu uygulama uzun yıllar Amerikan psikiyatrisini etkisinde tutmuş ve 19. yy.ın yarısına kadar kurulan bütün devlet hastahaneleri genelde bu yolu izlemişlerdir (2).



18. ve 19. yy.llarda hekimler akıl hastalarını tedavi etmek için hiçbir bilimsel temeli olmayan gereçleri kullanmışlardı, depresyon tedavisinde müthiş buluş: DÖNER SANDALYE!



Amerikalı Dr. Benjamin Rush tarafından manik hastaları sakinleştirmek için kullanılan sandalye.



Saldırgan hastaları tespit için geliştirilmiş özel bebek karyolası.



Bethlehem Asylum'u



Lunatic Asylum

Napolyon döneminden sonra Avrupa'da çeşitli milli devletler kurulmağa başladı. Buna bağlı olarak tıp ve psikiyatri ülkelere has bir takım özellikler taşımağa başladı. Bu nedenle psikiyatrinin tarihsel gelişimi bu dönemde özel kültürel ve bilimsel eğilimlerin etkilediği tıbbi gelişmeyi bilmekle daha iyi anlaşılır. Genel olarak bu dönemde psikiyatri ayrı bir tıp disiplini olarak kabul edilmeğe başlanmıştır. "Psikiyatri" terimi 19. yy. başında bir dergiye de ismini vererek ilk kez Almanya'da kullanılmıştır (1-4).

Bu dönemde psikiyatrinin en fazla gelişme gösterdiği ülke olan Fransa'da psikiyatristler semptomların netleşmesi ve bunların ayrıntılı tanımlamaları ile uğraşmışlar; psikiyatri ile nöroloji arasındaki yakın ilgiye ve psikiyatrinin medikolegal yönüne önem vermişlerdir. Akıl hastahane ve kuruluşlarının iyileştirilmesi çabası önem kazanmıştır. Bu okulda en önemli kişi, 1837'de yayınladığı, netliği ve klinik materyalin ortaya konmasındaki istatistik bilgilerin verilmesi nedeni ile süratle klasik bir kitap olan "Des Maladies Mentales"in yazarı, Pinel'in öğrencisi, Jean Etienne Esquirol'dur (1772-1840). Kısaca, Esquirol hallusinasyonlar ve o zamanlar paranoid ideasyon olarak isimlendirilen monomaniyi net bir şekilde tanımlamış; ruh hastalıklarının nedenleri arasında emosyonların öneminden bahsetmiş; tedavide, hastahane ortamında hastaları uygun tutkular ile değiştirmeyi amaç alan bir yönelim önermiştir. Çeşitli hastahanelerde grup çalışmalarını da içeren programlar geliştirmiş, 1817'de ilk defa psikiyatri dersleri okutmuş ve uzun süreli hasta yatırmayı düzenleyen 1838 yasasının çıkmasında önemli rol oynamıştır (1-4).

Ondokuzuncu yy.ın ilk yarısında İngiliz psikiyatrisi ruh hastalarına ayrılmış, iyi yapılmış hastahanelerle karakterize pratik yönelimle belirlenmişti. Bu yönelim

o çağın İngiliz felsefesine hakim olan "kişiye saygı" ile beraber gidiyordu. Bu aşamaya da pek kolay gelindiği söylenemez. Akıl hastahanelerindeki durumu 1815'de inceleyen komisyon çok kötü uygulamalar, ihmal ve zulüm tespit etti. Örneğin York Akıl hastahanesinde ölen 365 hastanın 221'i rapor edilmişti. Bir hasta öldürülmüş ve araştırılmasın, diye vücudu ortadan kaldırılmıştı. Hastaların kayıtları iki deftere yazılıyordu: Biri gerçek, diğeri tahkikatlarda örtbas etmek için. Yine aynı yıllarda Bethlehem müdürü Dr. Manes sorguya çekildiğinde şu yanıtı vermişti: *"Hastalardan havanın durumuna göre Mayıs sonlarında kan alınır, sonra haftada bir kusturucu verilir ve bu haftalarca devam edilirdi. Bundan sonra hastaya müshil verilirdi. Bu benim zamanımda yıllarca uygulanan bir yöntemdi."* İngiltere'de hastaların zincirden kurtarılması 1837'de Gardiner Hill Conally ve Charlesworth tarafından yapıldı. Daha sonraları Tuke ailesinin son temsilcisi Daniel Tuke akıl hastalarının bakımını uygulamaları ve yazıları ile çok daha iyi hale getirilmesine yardım etmiştir (2).

Bir başka uygulama akıl hastaları kolonileridir. Bunun bir örneği Gheel'den yukarda bahsedilmişti. Buna benzer kuruluşlar Lierneux, Paris (Fransa), Hannover, Moravia (Almanya) da kuruldu. Bunlar daha serbest, daha insancıl bakım veren kuruluşlardı. Hastalar bazı kısıtlamalar içinde kolonilerde serbestçe dolaşabiliyorlardı. İskoçya'da uygulanan "Boardedout" sistemi ise hastaları bir yere toplamadan aileler arasında değişik yerlerde bakmayı amaçlıyordu. Bazı özel durumlar dışında bu sistemin uygulanmasından yararlanma olasılığı vardı (1-4). Akıl hastahanelerinin gelişmelerinde ortaya çıkan ve başlangıçta çok yararlı gibi görünen bazı yaklaşımlardan sonraları vazgeçilmiştir. En iyi örnek tecrit odalarıdır. Yumuşak duvarlı, rahat gözüken, küçük pencereli, kapıları kilitli bu odalardan zamanla vazgeçildi. Zira bu odalarda kısıtlamanın daha yumuşak temsilcileri idiler. Bu dönemin bir başka aşaması diplomalı kadın bakıcıların, yani standart hemşirelerin akıl hastahaneleri personeli arasına katılmalarıdır. Bu aşama akıl hastahanelerine daha çok genel hastahane havası verdi (2).

19. yy.ın ortalarında Napolyon döneminin ardından başlayan ulusalcı eğilimler, genel tıpta özellikle psikiyatride oldukça etkili olmuşlardır. "Psikiyatri" kelimesi ilk defa Alman Hekim Reil tarafından kullanılmış, psikiyatrideki organikçi eğilim de, Alman Üniversitelerindeki fizyolojik ve biyokimyasal modeller üzerine gelişmiştir. Aynı dönemde İngiltere'de Samuel Tuke, ruh hastalarının bakımlarında ve tedavilerinde uygulanan kısıtlayıcı yöntemlerin ortadan kaldırılması ile ilgili eserlerin ortaya çıkmasında öncülük etmiştir. Fransa'da ise hem ruh hastalarının durumlarının iyileştirilmesi, hem de ruhsal hastalıkların sınıflandırılması ve nedenlerinin araştırılmasında önemli adımlar

atılmıştır. Özellikle Esquirol'un katkıları önemlidir. Bu dönem Fransa'sı için tüm bilim ve tıp tarihini etkileyecek bir gelişmenin anavatanı olduğu da söylenmelidir. Bu gelişme; Auguste Comte'nin pozitivistik düşünce okulunun kurulması, normların ve normalin bu bağlamda da patolojik olanın keşfi hastanın bir inceleme nesnesi haline gelmesidir. ABD'nde ise ulusalcı dönem, moral tedavi ideallerinin korunmaya çalışılması ile tımarhanelere hasta yatırma eğilimi arasındaki gerilimle karakterizeydi. 1861 de ABD'nde 40 tımarhane olması, bu dönemde Amerikan psikiyatrisindeki olumsuz kurumsallaşmayı göstermektedir (23).

Ulusalcı dönemin ardından Avrupa'da ekonomik kriz baş göstermiş olmasına rağmen tıbbın giderek bilimsel nitelikler kazanması ve teknoloji ile yakınlığı sürmüştür. Bu gelişmelerin sonucunda psikoloji, pozitif bilimin konusu olamayacak bağlantılardan kurtulmuş ve fizyolojik etkenlerle açıklanabilir hale gelmiştir. Charles Darwin'in 1859'da yayınlanan "Türlerin Kökeni"nin tıp ve psikiyatrideki etkisi kendini göstermeye başlamıştır (23).

19. yy.ın sonlarında birçok klinik tablo tanımlanmıştır. Aynı dönemde Almanya'da Griesinger'in çabalarıyla Alman psikiyatrisi nörolojiden ayrılmış; klinik düzeyde Westpal obsesyonu, Kahlbaum katatoniyi, Hecker ise hebefreniyi tanımlamıştır. Broca ve Wernicke beynin anatomik bölümlenmesi ile fizyolojisi arasındaki bağlantıları ortaya çıkaran keşifler yapmışlardır. Rusya'da Sergei Korsakoff Alkolik Paraliziyi tanımlamış, Bekterev psikorefleksolojiyi, Pavlov ise "koşullu refleks kuramı"nı ileri sürmüşlerdir (23).

Ondokuzuncu yy.'ın ikinci yarısında bilim ve teknolojide önemli gelişmeler oldu. Endüstri devrimiyle krallılar yıkıldı, bir çok tutsak millet politik bağımsızlık kazandı. Dinle uğraşmanın yerini sosyal reformlar aldı. Aynı zamanda idealizm ve materyalizm felsefede hakim eğilim oldular. Tıp gittikçe bilimsel ve materyalist oldu. Bu çerçeve içinde umulacağı gibi psikolojik olaylar daha fazla fizyolojik faktörlere bağlanır oldu. Kısmen bir çok şehirlerde kurulan fevkalade üniversiteler nedeni ile Almanya bilim ve hekimliğin bu yeni gelişmesinin merkezi oldu.

Psikiyatride organik kavramın hakim oluşuna Wilhelm Griesinger'in (1817-1868) "Akıl Hastalıklarının Patolojisi ve Tedavisi" adlı, alanının en yeterli ders kitabı ile başlattığı söylenebilir. Griesinger 'akıl hastalıklarının yalnız sinir sisteminde meydana gelen fizik değişikliklerle izah edilebileceğini söylemişti. Bununla beraber ego psikolojisinde geleceğin bazı gelişmelerine değinmiş ve maalesef bunlar unutulmuştur. Örnek olarak şu cümleler gösterilebilir:

“Akıl, değişen ruhsal durumları meydana getirmek üzere yüksek ve bilinçli birbirim ortaya koyar; burada bir şey değişmez, o da Ben'dir. Heyecanlar, bilinçlilikte ani bir değişiklik meydana çıkınca daha etkili olurlar; Ben'e ait düşünce yığınları sarsılır ve yeniden sarsılırlar ve Ben bu nedenle ani bir yükselme veya çöküntüye maruz kalır, düşüncelerin daha önceki normal yönü güçlenince, Ben'e bağlı yanlış düşünceler gittikçe dağılırlar ve sonunda tamamı ile bastırılırlar ve hasta iyileşir. Halbuki eski Ben aldatıldığı, çarpıldığı ve bozulduğu zaman (Hasta, yanlış düşüceler ile), önceki Ben'in düşünce yumakları o kadar bütünü ile bastırılır ki hiçbir duygu izi olmaksızın hasta eski kişiliğini bir yenisine değiştirir ve eskisinden pek ufak hatıra parçaları kalarak iyileşme hemen hemen imkansız olur.”

Sonradan yapılan bu yorumlar bir kenara bırakılırsa Griesinger'in organik yaklaşımı (Leidesdorf, Westphal ve Freud'un hocalarından Meynert gibi), başta gelen diğer Alman psikiyatristler tarafından da benimsenmiştir. Bu yönelim bu dönemdeki birçok klinik tablonun tanımlanmasına yansımış, 1871 Hecker'in hebefrenisi, 1874 Kahlbaum'un katatonisi ve 1887 Korsakoff'un alkolizm ve ağır beslenme kusuru ile ortaya çıkan Korsakoff psikozu gibi (2).

On dokuzuncu yy.ın ikinci yarısında genel patolojide olan gelişmeler ve hastalıkların önemli bir kısmında nedenin "mikrop" genel adı altında toplanan mikroorganizmalardan meydana geldiğini ortaya koyan çalışmalar psikiyatride organik görüşleri derinden etkilemiştir. Bu nedenle her ruh hastalığı için özel bir mikroorganizma aranması ve ruh hastalıklarında histopatolojik araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. Nitekim zamanımızda biyokimyada meydana gelen gelişmeler bir büyük araştırıcı grubu akıl hastalıklarında biyokimyasal nedenleri aramağa itmektedir.

Fansız Morel ve Mangan’a göre akıl hastalığı dejeneratif, genetik olarak kuşaklara geçen ve giderek ağırlaşan bir tablo idi. İtalya'da Cesare Lombroso (1836-1909) (Criminel antropolojinin başlatıcısı sayılan) dejeneratif stigmatlar ve suçluların atavistik tipleri ile bilhassa ilgilenmiştir. Yine Lombroso dahil bazı psikiyatristler deha ve delilik arasındaki ilişkiler ile de uğraşmışlardır. Bununla beraber bilhassa Kraft Ebing (1840-1902) ve Forel (1848-1931)'in çalışmaları dahil, zamanın belli başlı psikiyatrik literatürü Viktorya Çağını uğraştıran zarar verici maddelerin (seks, alkol, enfeksiyonlar, endüstrileşme ve sosyal gelişme) kişilik üzerindeki etkisini yansıttılar. Noguchi ve Moore'un 1913'de treponema pallidum'u keşfi organik psikiyatride önemli bir aşama olurken, ufukta, hastaların psikolojik fonksiyonlarına ağırlığını koyan dinamik psikiyatri gözükmeye başlamıştı (2).



Emil Kraepelin (1855-1926)

Yirminci yy.a girmeden psikiyatri tarihinde çok önemli bir yer tutan Kraepelin'e de değinmek gerekir. Emil Kraepelin (1855-1926) predinamik psikiyatri okulunun son ve etkili temsilcisi sayılır. Yeni ve dinamik görüşlerin ortaya konduğu dönem de en iyi nöropatoloji enstitülerinde eğitimini alan Kraepelin psikiyatriye dönmuş ve bu konuyu yirmi yıla yakın (1903-1921) Münih Üniversitesi'nde okutmuştur. Sonradan Kraepelin Enstitüsü adı verilen Psikiyatri Araştırma Enstitüsü direktörü olmuş ve burasını başta gelen bir psikiyatri eğitim merkezi haline getirmiştir. Yirminci yy.ın başlarında Prof. Mazhar Osman Uzman dahil bazı genç Türk hekimleri de burada eğitim görmüşlerdir. Virchow'un hastalık kavramı ile paralel olarak Kraepelin belirli klinik sendromları, onları takip ederek ve belirtilerini, seyirlerini ve ortaya çıkışlarını istatistiksel olarak kaydederek çok büyük sayıda bilgi toplamıştır. Bu yöntem objektif ve sadece hasta gözlemine dayanıyor, aile ve çevreyi bir tarafa bırakıyordu. Biriken bu geniş bilgi ile manik depresif psikozu ayrı bir hastalık olarak ortaya koymuş, değişik isimler altında toplanan bazı psikozları önce Uç şekil içinde, "Erken Bunama Dementia Praecox" adı altında Morel'in terimi ile toplamış; sonra bunlara, basit şekli de ekleye rek dörde çıkarmıştır. Zamanımıza kadar en etkili ve geçerli sınıflandırmayı ortaya koy muştur. Dementia praecox'u (şizofreni) tedavi edilmez bir hastalık kabul ettiği için bu düşüncesi yıllarca hasta yakınlarını ve hekimler karamsarlık içinde bırakmıştır. Gözlediği ve yazdığı çok ayrıntılı klinik belirtiler hâlâ canlılığını korumakla birlikte etyoloji için yazdıklarının artık sadece tarihi değeri vardır (2).

Çeşitli organik tedavilerin ortaya konması ile Julius von Wagner Jauregg'in (1857-1940) 1917'de malaria ve beden ısısını arttırma tedavisi; 1935-1937 yılları arasında Manfred Sakel'in (1900-1957) insulin koma tedavisi; Ladislau J. von Meduna'nın (1896-1964) cardiazol şok tedavisi; Ugo Cerletti ve Lucio Bini'nin elektrik şok tedavileri ve Egas Moniz'in (1874-1955) psikoşirürjisi psikozların prognozunda büyük bir optimizm yaratmıştır (2).

Yirminci yy.'ın ilk dörtte birinde beden yapısı ve kişilik üzerinde de daha bilim sel çalışmalar ve yorumlar yapılmıştır. Bunlar arasında Kretschmer ve Sheldon'ın çalışmaları yıllarca geniş ilgi toplamışlardır. Kretschmer astenik, piknik, atletik ve displastik tipleri; ilk ikisinde daha belirgin olarak sırası ile şizoid ve siklik mizaçların görüldüğünü yazmıştır. Sheldon endomorf (sosyal, rahat, yemegi seven), ektomorf (antisosyal, aşırı duyarlı, kapalı) ve mezomorf (enerjik, mücadeleci, eylemci) ayırımını yapmıştır (2).

Ondokuzuncu yy.'ın ikinci yarısında başlayan ve sonlarına doğru şekillenen ve bilim ve düşünce alemini derinden sarsan, bilim tarihinde en önemli on olaydan biri sayılabilecek psikoanalitik hareketin gelişmesi ve psikiyatriye olan etkisi kendinden önceki yaklaşım ve görüşlerin bir çok katı ile kıyaslanabilinecek ölçüdedir. Hareketin en önemli kavramı olan "Bilinçdışı - Unconscious" kavramına yy.larca değinilmişti. Bugünkü bilgilerimizin ışığında binlerce yıllık düşünce ve bilgi birikimi gözden geçirildiğinde bilinçdışı kavramı ve olayına çok değinildiği söylenebilir.Sistematik ve yöntemsel yaklaşımın ancak psikolojinin bir bilim alanı olarak geliş meye başlamasına paralel olarak 19. yy.da başladığı görülmektedir. Dinamik bilinçdışı kavramı bir grup Fransız hekiminin hipnoz üzerindeki çalışmaları ile aynı zamana rastlar. Bu hekimler arasında en önemlisi olan Jean Martin Charcot (1825-1893) sayılır. Histeri üzerindeki çalışmaları ve hipnoz ile histeri tedavisi bütün bilim dünyasının dikkatini çekmiş; çeşitli ülkelerden hekimler meşhur Salı ve Cuma derslerini dinlemek için Paris'e gelmişlerdir. Bunların arasında sonradan Nancy okulu ile daha sıkı ilişkiler kuracak olan Freud de vardı. Charcot başlıca seksüel olmak üzere ruhsal travmaların bilinçdışı kaldığını gözlemiş ve histerideki semptomlara benzer belirtilerin hipnoz ile ortaya konabileceğini derslerinde ortaya koymuştur. Liebault (1823-1904) ve Bernheim (1837-1919)'ın Nancy'deki çalışmaları da hipnoz ve hipnozun başlıca histeride olmak üzere tedavide kullanılmasına yönelikti. Böylece psikiyatrinin ilgisi psikozlardan nörozlara doğru kaymıştır. Fransa dışında az bilinen Pierre Janet (1859-1947) de bilinçdışı üzerinde psikodinamik okulunkine çok yakın görüşler ortaya koydu. Fransızlara göre psikodinamik okulun gerçek öncüsü Janet'tir. Histeri, amneziler, fügler, anoreksi, tikler üzerinde çok iyi klinik tanımlamalar yapmış ve "gerçek fonksiyonunun kaybı" olarak ortaya koyduğu psikasteni terimini ortaya koymuştur (2).

Ondokuzuncu yy.'ın sonlarında İsviçre'den de bahsetmek gerekecektir. Bu dönemde İsviçre'nin coğrafi yeri, geleneksel politik tarafsızlığı, değişik etnik ve dil farkları nedeni ile olsa gerek psikiyatride önemli rolü olmuştur. Bundan başka eğitim alanında Rousseau'ya kadar uzanan geleneksel bir yeri vardır. Bu ilginin daha ilerde çocuk psikiyatrisinin gelişmesinde rolü olduğu kabul edilebilir. Ondokuzuncu Yuzyıl'ın ortalarında kurulan Burgholzli Hastahanesi August Forel'in liderliğinde büyük üne kavuşmuştu. Daha sonraki direktör Eugene Bleuler (1857-1939) "Schizophrenia'" sözcüğünün ilk kez kullanan ve bu hastalığın temel belirtilerini tarif eden kişi olarak etkisini günümüzde de sürdürmektedir. "Dementia Precox or The Group of Schizophrenias" (1911) psikiyatride devir açmış kitaplardandır. Burgholzi, Bleuler, Jung ve sonra da egzistansiyalist hareketi başlatan Binswanger'in etkileri ile tedavide

psikoanalitik yön temleri de kabul eden ilk akıl hastahanesidir (2).


Alfred ADLER


Carl Gustav JUNG

20. yy.ın başlarında psikiyatri organikçi yönelimden psikolojik yöne, psikanalize yön değiştirmiştir. 20. yy.ın ortalarına kadar psikanalitik hareket psikiyatrinin her alanında egemenliğini hissettirmiştir. Fransa başta olmak üzere, hipnozun tekrar önem kazanması ile psikanalizin önü açılmış, Charcot ve Janet'in çalışmaları psikiyatrinin ilgi odağını psikozlardan nörozlara doğru kaymasına neden olmuşlardır. Freud'un psikanaliz çalışmaları tüm hızıyla devam etmiş, etkisi yy.ın ortalarına kadar büyük ölçüde hissedilmiştir. Rank, Adler ve Jung gibi önderlerin çalışmaları yankı uyandırmıştır. Yine o dönemde Kraepelin deskriptif psikiyatrinin ilk büyük çalışmasını yaparak manik-depresif psikozla dementia praecox'u birbirinden ayırmıştır. Hemen ardından mimari tasarımı akıl hastahanesi olarak yapılmış ilk örnek olan İsviçre'deki Burghözli akıl hastahanesinin yöneticisi Bleluer, dementia preacox tablosunu aklın yarılması olarak tanımlayarak şizofreni adını vermiştir (23).


Adolf Meyer

Yine 20. yy.'ın başlarında İsviçre'nin psikiyatrideki katkısını ve Burgholzli Akıl Hastahanesinin bu katkıdaki yerini göstermek için Hermann Rorschach'ın (1884-1922) ünlü projektif testlerini orada geliştirdiğini belirtmek gerekecektir. Sonradan A.B.D.'ne göçmüş ünlü İsviçre'li psikiyatristlerden Adolf Meyer çok uzun bir süre Amerikan Psikiyatrisini etkilemiş ve şekillendirmiştir (2).


Sigmund Freud

Yukarda değinildiği gibi yalnız psikiyatride değil, fakat eğitimden felsefeye kadar bir çok alanda çığır açan yeni bir hareket 19. yy.ın sonları ile 20. yy.ın ilk çeyreğinde Viyana'dan başlayarak Batı alemine yayılmaya ve gelişmeğe başlamıştı. Yirminci yy. nereden bakılırsa bakılsın psikoloji tarihinde bir dönüm noktası olan Freud'ün (1854-1939) ünlü "Rüyaların Yorumu" (1900) kitabı ile açılmıştı. Bir hekim olarak mesleğe başlayan, öğrenim yıllarında filozof Brentano'nun derslerine devam ederek felsefe ile ilgilenen; nörolojide meslek hayatını devam ettiren, Meynert'in psikiyatri kliniğinde nöroloji üzerine araştırmalar yapan ve bazı yayınlarda bulunan ve doçent olan Freud 1886'da Paris'te Charcot'un yanında çalıştı ve hipnozun kuvvetli bir savunucusu oldu.

Viyana'ya dönüşünde hastalarını ‘catharsis’ adını verdiği konuşturma yöntemi ile tedavi eden Breuer'in etkisinde kaldı. Tekrar Fransa'ya bu kez Nancy'ye giderek 1889'da Bernheim ile çalıştı ve orada telkinin hipnozun psikolojik temeli olduğu kanısına vardı. "Histeri Üzerine Çalışmalar" adlı kitapta (1895) Breuer ve Freud bloke edilmiş emosyonların salıverilmesi ile histerik semptomların iyileştirildiğini gösterdiler. Aynı yıl Freud serbest çağrışım yöntemini geliştirerek ve hipnoza tamamen son vererek 1896'da ilk defa psikoanaliz yöntemini ortaya attı (2).

Yöntem olarak "Ben"in introspektif incelenmesinin getirilmesi ve normallik ile patolojinin kesintisiz bir psikolojik olay olduğunu belirterek emosyonel bozukluklara daha fazla dikkat çekilmesini temin etti. Kavram olarak ta özetle, 1. Bilinçdışı kav ramı, 2. Hayatın yürütücüsü olarak libido kavramı, 3. Psikolojik olaylarda determinizme kesin inanç. Sırası ile, "Günlük Hayatın Psikopatolojisi"nde (1901) primary process, kondansasyon, deplasman ve dil sürçmelerine; "Cinsellik Teorisi Üzerine Üç. Yazı'da (1905) psikoseksüel dönemler, pregenital cinsellik, fiksasyon ve regresyona; "Psikanalize Giriş Dersleri"nde (1916 1917) savunma mekanizmalarına ve nörotik semptomların gelişmesine değindi. Bu yayın ve çalışmalar felsefi ve kültürel konuları da içine alan "Totem ve Tabu" (1913); ego dürtüleri ve seksüel libidoyu ayırt ettiği ve eros ve thanatos kavramlarını tartışan ve açıklayan. “Zevk Prensibinin Ötesinde" (1920); "Grup Psikolojisi ve Ego'nun Analizi" (1920); Genel kişilik teorisini ortaya attığı "Ego ve Id"; Anksiyeteyi yeni baştan ele alıp tanımladığı "İnhibisyon, Semptomlar 've Anksiyete", "Bir Hayatın Geleceği", "Uygarlık ve Sıkıntıları", "Musa ve Tektanrı Kavramı" adlı kitaplarını yayınladı (2).

Freud ve psikoanalitik okul halen davranış bilimlerini yakından ve derinden etkilemektedir. Hareketin başlarında kendisi ile beraber olup sonradan ayrılanlardan en önemlileri 1907'de yayınladığı "Organ Inferioritesi Üzerinde Çalışmalar" kitabı ile aşağılık ve üstünlük duygularını ruhsal yaşamımızın düzenleyicisi olarak ele alan Alfred Adler (1870-1937); kelime asosiyasyonlarını ve asosiyasyon testlerini geliştiren, ekstroversiyon ve introversiyon kavramlarını ortaya atan Cari Gustav Jung'tur (1875-1961). Jung Freud'den "Libido'nun Metamorfozu ve Sembolleri" kitabındaki (1911-1912) görüşleri yüzünden ayrılmış ve daha sonra din, mitoloji, arkeoloji, edebiyat ve felsefe ile içiçe bir seri kitaplarla ruhsal yaşamı incelemiştir. Kollektif bilinç altı, atavistik ruhsal kalıntılar daha sonraki dönemde geliştirdiği kavramlardır (2).

Uzun yıllar Viyana Psikoanalitik Derneği'nin sekreterliğini yapan ve Freud'e

çok bağlı Otto Rank (1884-1940) belki de hareketin en renklilerindendi. "Artist" (1907), "Bir Kahramanın Doğuşu Efsanesı" (1909), Sachs'la beraber "Ruhsal Bilimlerde Psikoanalizinin Önemi", "Psikoanalizin Gelişmesi" kitaplarını yayınladı. Başlangıçtaki yayınlarında yaratıcılığı nörotik çatışmaların yapıcı bir boşaltılması olarak öne sürmüştü. "Doğum Travması" (1924) adlı kitabındaki "ayrılış anksiyetesi" ve "doğum anksiyetesi" (Primer anksiyete) kavramları ile Freud ve grubu ile çatıştı ve onlardan koptu. Psikoterapiye getirdi yenilikler kendinden sonra, bilhassa A.B.D.'de bir çok uygulayıcıyı etkilemiştir (2).

Freud'dan sonra bir grup psikoanalistin Freud'un öne sürdüğü temel öğretiler den ayrılmadan çalışmalarını devam ettirdiler. Sandor Ferenczi, Karl Abraham, Abraham Brill, Hans Sachs, Theodor Reik, Helene Deutsch, Felix Deutsch, Anna Freud bunlar arasındadır. Analitik öğretileri temel alarak, çevre, kültür ve toplumun ruhsal hayata olan etkilerini inceleyen ve genel olarak kültürel analistler diye isimlendirilen bir grup, Yirminci yy.'ın ikinci dörtle birinde görüşlerini ve uygulamalarını yayınladılar. Wilhelm Reich, Karen Homey, Clara Thompson, Erich Fromm ve Harry Stack Sullivan değişik yaklaşım ve uygulamalar ile bu grubun görüşlerini açıkladılar. İkinci Dünya Harbi'nin özel nedenleri 1940'larda analitik öğretinin ve genel olarak psikiyatrinin A.B.D.'ye göçmesine neden oldu. 1960'lara kadar bu kesin üstünlük sürdü. Analitik psikiyatriden psikosomatik görüşlere, kalıtıma, hayvanlarda deneysel nöroz lara, organik psikiyatriye kadar görüşler ortaya atan, katkılarda bulunan ve bu dönem de büyük etkileri olanlar arasında Franz Alexander, Otto Fenichel, Roy Grinker, Mario Rutnam, Flanders Dunbar, Abraham Kardiner, Spurgeon English, Karl Menninger, Ernest Jones, Franz Kallmann, Jules Masserman, Lauretta Bender, Horace Magoun ve diğerleri sayılabilir (2).

yy.ımız ruhbilim ve psikiyatrisini yine çok derinden ilgilendiren çok önemli bir diğer gelişme de Ivan Pavlov'un çalışmalarıdır. Pavlov (1849-1936), Yirminci yy. başlarken ve ilk dörtle birinde fizyoloji ve deneye dayanan bir okul geliştirdi. Şartlı refleks kavramını ortaya koyarak bunu ispatlaması bilim tarihinde önemli aşamalardan biridir. Doğuşla organizmada varolan veya sinir sisteminin gelişmesi ile ortaya çıkan reflekslere sonradan edinilen şartlı reflekslerin ilavesi psikoloji ve sonradan psikiyatriyi derinden etkilemiştir. Davranışçı psikolojinin gelişmesinde ve buna dayalı öğrenme teorilerinde teorik temel olmuştur. Davranışlar üzerinde sınırsız oynama imkanı bir çok kişiyi büyülemiştir. Bir çok patolojik davranış türleri şartlı reflekslerle açıklanmış ve bunların ortadan kaldırılmasının şartlı reflekslerin söndürülmesinde takip edilen yollarla varılması önerilmişti. Bu öğreti deneysel hayvan nörozlarının ortaya çıkmasında da önemli rol oynamıştır (2).

Yine 20. yy.ın başlarında, bazı ruhsal bozuklukların tıbbi nedenlerinin tıpta yaşanan teknolojik gelişmeler nedeniyle daha kolay ve kesin olarak belirlenebilmesi psikiyatri ile diğer tıp dalları arasındaki sanal mesafenin kapanması sürecinin başlangıcı olmuştur. Özellikle 1917 influenza epidemisi sırasında ve yy.ın başında görülen sifiliz tablolarının psikiyatrik belirtilere yol açabileceği ile ilgili bulgular psikiyatrik bozuklukların olası tıbbi nedenlerine yönelik merakı daha da artırmıştır. Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda pellegra, fenilketonüri ve kretinizm gibi psikiyatrik belirtilere neden olabilen tabloların etyolojileri saptanmıştır. 1930'lu yıllarda psikiyatristler çeşitli ruhsal bozuklukları tedavi edebilmek amacıyla bromid, hipnotikler, amfetamin ve tiroid preparatları gibi özgül tedaviler uygulamışlardır. 1933 yılında şizofreni hastalarına insülin koma tedavisi uygulanmaya başlamış ve bu tedavi şekli şizofreni için özgül yeni bir tedavi biçimi olarak sunulmuştur. 1934 yılında Macar psikiyatrist Ladislau von Meduna, kimyasal olarak oluşturulmuş konvülziyonların şizofreni hastalarında iyi sonuçlar verdiğini ifade etmiş, 1938 yılında Ugo Cerletti ve Lucio Bini Elektrokonvulsif Terapiyi (EKT) uygulamaya başlamışlardır. Bu tedavinin depresyon, akut mani ve katatonik eksitasyon gibi birçok psikiyatrik tabloda etkili olabildiği yıllar geçtikçe anlaşılmış ve 1950'li yıllarda hastahane psikiyatrisinde en sık uygulanan somatik tedavi haline gelmiştir. Ancak tüm bu gelişmeler olup biterken psikiyatrik hastalar henüz son 150 yıl içinde, hastaları toplumdan yalıtabilmek amacıyla kurulan depo akıl hastahanelerinde "moral tedavi" öncesi döneme göre iyi ama bugünkü anlayışımıza göre çağ ve insanlık-dışı koşullarda yaşamayı sürdürüyorlardı (23).

1930'lu yıllarda popüler psikanalitik görüşler psikiyatrik hastahanelere de uyarlanmaya başlandı. Özellikle William Meninger bu konuda yoğun çalışmalar yaptı; hastanın iç çatışmaları için daha uygun dışavurumlar geliştirebileceği ve hastalıkta daha önce dışa vurulmuş psikolojik gereksinimlere uygun terapötik aktiviteler ve tedavi ekibinin tutumlarına dayanan özelleşmiş bir yaklaşım tanımladı. Harry Stuck Sullivan ve Freida Fromm Reichmann tarafından da benimsenen bu yaklaşım, çağdaş gelişmelerin ve nesne ilişkileri kuramının da katkılarıyla günümüze kadar varlığını sürdürdü. Aynı şekilde davranışçı yaklaşımın da "token ekonomi" gibi klinikte hasta yönetimine ilişkin önerileri oldu (23).

İkinci Dünya Savaşının bitimiyle birlikte medyanın ve sosyal psikoloji araştırmalarının etkisiyle ABD'nde gözler akıl hastahanelerine çevrilmiş ve buralar şiddetli bir eleştiriye tutulmuş, ruh sağlığı için çaba gösterme bilincinin ortaya çıkmasında ve örgütlenmesinde büyük başarılar yaşanmıştır. Psikiyatrik

hizmetlerin standartlarının sorgulandığı İkinci Savaş sonrası bir ortamda Maxwell Jones (1953) somatik ve psikolojik tedavi yöntemlerine ek olarak "tedavi topluluğu" (therapeutic community) adlı bir tedavi yöntemi önerdi. Buna göre bir psikiyatri ünitesi, üyelerin birbirlerinin davranışlarını karşılıklı olarak etkilediği bir sistem olarak görülüyor,bir sistemin işlevinin burada da aynı şekilde işlediği öne sürülüyordu. Böyle bir yaklaşım bir psikiyatri ünitesinde personel ve hastalar arasında açık ve etkili bir iletişim kurulduğunda en yüksek tedavi etkisinin sağlanacağını öngörüyordu. Ünlü "Tımarhane" (Asylum) kitabıyla akıl hastahanelerdeki faciayı gözler önüne seren sosyal psikolog Gofman bu dönemde tedavi ortamının önemini vurgulayan birçok araştırma yaptı. "Gündüz hastahanesi", "kısmi hospitalizasyon" gibi hospitalizasyona alternatif öneriler de, bu dönemde üretildi ve uygulamaya kondu (23).

Yine bu arada psikiyatrik hizmetlerin vazgeçilmez gerekliliğinin toplum ve yöneticilerce kavranması örgütsel anlamda canlanmaya neden oldu. Örneğin; 1946 yılında ABD'de ulusal ruh sağlığı uyanışı başladı, 1949'da yalnızca hastaların tedavisine değil, psikiyatri personelinin eğitimine, ruh sağlığı alanındaki araştırmalara ruhsal rahatsızlıkların önlenmesi ve rehabilite edilmesine yönelik hizmetleri amaçlayan Ulusal Ruh Sağlığı enstitüleri kuruldu. Bu çabalar özellikle 1960'dan sonra "ruh sağlığı için eylem" hareketiyle birlikte ve sivil haklar hareketinin bir parçası haline gelerek günümüze kadar sürdü (23).

Tüm bu değişme ve gelişimlerden psikiyatrik bireylerin kendileri ve hastahanede yatış süreleri de etkilenmiştir. ABD'de 1963'teki toplumsal ruh sağlığı çalışmalarının etkisiyle tüm dünyada psikiyatrik hospitalizasyon toplumsal temelli araçların önemini vurgulayan genel hastahanelerdeki psikiyatri kliniklerine doğru kaydırılmış, uzun süreli hastahane tedavileri olabildiğince sınırlandırılmaya çalışılmış, onun yerini kısa süreli tedavi protokolleri almaya başlamıştır. Bu gelişmelere bağlı olarak daha 1971'de ABD'de tüm psikiyatrik başvuruların %45'i genel hastahane psikiyatri kliniklerine, %32'si devlet akıl hastahanelerine, geri kalanı da özel ve askeri hastahanelerle toplumsal ruh sağlığı merkezlerine olmaya başlamıştır. 1963'te başlatılan hastahaneye kısıtlı yatırma politikası ile yıllar içinde hastaların yaklaşık 2/3'lük oranı rehabilitasyon programlarına kaydırılmıştır (23).

Bu arada beklenen bir gelişme de yatırılan hastaların hastahanede kalma sürelerindeki belirgin azalmadır. 1985'te ABD'nde hastahanelerde ortalama kalma süresi 39 gün iken bu 1993'te 13 güne düşmüştür. Ruh sağlığı harcamalarında gözlenen orantısız artışlar ruhsal hastalıklar için hastahaneye

yatırma endikasyonlarının yeniden gözden geçirilmesine neden olmuştur. Ortaya çıkan bu trend sonucunda hastahanelerin kullanımı ve hastaların hastahanede kalışları anlamlı olarak azalma göstermiştir (23).

Erik H. Erikson'un 1950'de "Çocukluk Çağı ve Toplum" kitabının yayınlanması son otuz senenin psikiyatrı ve ruh sağlığı hareketine ışık tutan en önemli olaylardan biridir. Ego psikolojisinin önem kazandığı bu dönem Hartmann'ın "Ego Psikolojisi ve Uyum Sorunları", David Rappaport'un "Düşüncenin Organizasyonu ve Patolojisi", Piaget'nin "Ruhsal Gelişmenin Mukayeseli Psikolojisi" yayınları, "Davranış Tedavisi" nin ortaya atılması ve uygulaması, aile üzerine dikkatlerin toplanması (Ackerman, Bateson, Lidz, Jackson) ve aile tedavisinin ön plana geçmesi bu dönemin önemli gelişmeleri olarak belirtilebilir. Son otuz yılın diğer özelliği psikofarmakolojideki gelişmeye paralel olarak ruhsal yaşamımızın biyokimyasında, bilhassa depresyon ve şizofreni üzerindeki araştırmalarla açıklığa kavuşturulmak istenmesidir. Psikiyatri tarihini genel olarak değerlendirirsek insanların düşünce sistemlerinin ve inançlarının dalgalanmaları, ihtiyaçları yönünde devrî bir süreç takip ettiğini söylemek de gerekecektir. Eski uygulama ve yöntemlerin tekrar ortaya çıktığı sık rastlanır olaylardır (23).

TÜRKLERDE PSİKİYATRİ

Türkçe ilk yazılı belge olarak kabul edilen Kutadgu Bilig'de (Onbirinci yy.) sosyal hiyerarşinin başında gelenlerden biri hekimdir. Hekim, fizik hastalığı ilaçla tedavi eden kimsedir. Sonra efsuncu gelir ve ruh hastalıklarını cinleri kovarak iyileştirir. Efsuncu tanımlamasının bir tür şamana uyduğu anlaşılıyor. Akıl hastalarına ne tür bir koruma ve tedavi uygulandığı hakkında başka bilgi yok.' Türklerin İslâmiyeti kabulünden Osmanlı İmparatorluğu'nun kuruluş ve yükselmesine kadar olan dönemde psikiyatrik hastaların ele alınışı ve tedavi edilmeleri 9. - 13. yy.lar İslâm kültür ve geleneklerine uygun olarak yapılmıştır. Bu yy.larda İslâm kültür ve bilgisinin çağı parlak ve gelişmiş kültür ve bilgisi olduğu bilinir. Bu bilgi ve kültürün Batı tıp ve akıl hastalıklarının tedavisine büyük katkısı yukarda belirtilmişti. İslâm bir ümmet topluluğu olduğu ve kültürün en üst düzeyde bulunduğu çağlarda milliyet kavramı kesinlikle göz önüne alınmadığı için olaylar ve kişiler geniş İslâm imparatorluğunun şehirleri ve bölgelerine göre adlandırılmıştır. Bazı kaynaklar İslâm kültürü ile Arap kültürünü karıştırırlar. Yazı dili Arapça olduğu için bunu doğal kabul etmek gerekir. Bu nedenle Orta çağ İslâm uygarlığında akıl hastalarına karşı tutum ve hastaların ele alınışları yukarda değinildiği için burada ayrıca söz konusu edilmeyecektir. Selçuklular ve Osmanlı İmparatorluğu'nun ortaya çıkması ve

Küçük Asya'nın Anadolu adı ile bir Türk yurdu olmasından sonra kurulan bütün büyük ibadet merkezlerinin yanında birer şifahane kurulmuştur. Vakıf idareleri bu şifahanelerin maddi desteğini temin etmişler dir. Bu şifahanelerin önemlice bir kısmı akıl hastalarına ayrılmıştır. Bunlar bir süre tıp okulu hizmetini de gördüler. Bu şifahanelerin en ünlüleri Kayseri'deki Gevher Nesibe adı ile anılanı, ayrıca Sivas ve Erzurum'da kurulanlarını sayabiliriz.

İlk gerçek akıl hastahanesinin Fatih tarafından açıldığı yazılmıştır. Daha sonra Sultan Bayezıt Edirne'de, Yavuz Sultan Selim Manisa'da, Kanuni Sultan Süleyman İstanbul'da Darüşşifa denen "Süleymaniye Bimarhanesi"ni yaptırmıştır. İkinci Selim'in eşi Nur Banu Sultan Toptaşı Tımarhanesini ve Valide Camii yanında bir tımarhane daha yaptırmış ve birincisi erkekler, ikincisi kadınlar için kullanılmıştır. Toptaşı Tımarhanesi veya o zamanki adı ile Toptaşı Bimarhanesi çok uzun yıllar ülkenin tek akıl hastalıkları kuruluşu olarak kalmış, Cumhuriyet'in ilk yıllarında Bakırköy'deki bugünkü yerine nakledilmiştir.

Son elli küsur yılda psikiyatride ortaya çıkan gelişmeleri psikofarmakolojideki gelişmeler; psikiyatrik sorunu olan kişinin ele alınışında ortaya çıkan gelişmeler; araştırmalar ve bilimsel gelişmeler olarak ayırabiliriz.

Binlerce yıl çeşitli ilaçlar akıl hastalarındaki bozukluğu düzeltme amacı ile kullanılmakta idi. Bunların büyük bir kısmı otlardan veya hayvan organlarından, ufak bir kısmı doğadaki toprak ve kayaların ezilip toz haline getirilmesinden elde ediliyordu. Antik Efes'te kullanılan bir suyun ve tozun lityum'dan zengin olması olasılığı vardır. Anadolu'da bir çok yerde adı geçen ve oturduğu yerin ufalanarak yenmesinin akıl hastalarına iyi. geldiği söylenen Karaca Ahmet inancının da aynı temele dayanması düşünülebilir. İçtenlikle söylemek gerekirse akıl hastahanelerimizde bakım bugün biraz daha insancıl ise hastaların önemli bir kısmını toplum içinde ve ailelerinin yanında takip edebiliyor ve iyileştirebiliyorsak bunları büyük ölçüde psikofarmakolojide ortaya çıkan bu gelişmeye borçluyuz. Yine bu nedenle akıl hastahanelerindeki hasta sayısı önemli ölçüde azalmıştır (2).

Yine psikofarmakolojideki gelişmeler sayesindedir ki, 19. yy.ın sonunda Clifford Beers tarafından başlatılan "Ruh Sağlığı" kavramı yine bu dönemde büyük önem kazandı. Akıl hastahanelerinde açık kapı politikası, çok yataklı hastahanelerin gittikçe azalarak psikiyatri kliniklerinin genel hastahaneler içine yerleştirilmesi, ruh sağlığı dispanserleri, ziyaretçi hemşireler, çocuk psikiyatrisinin önemli gelişmesine bağlı olarak okullardan itibaren uygulanan

yöntemler, danışma büroları, psikoterapi yöntemlerindeki gelişmelerle, grup psikoterapileri dahil, daha çok kişiye yardım edebilmesi, milli ruh sağlığı programlarının geliştirilmesi, alkolizm ve ilaç tutkunluğuna karşı daha etkili ve daha yaygın savaşı bu gelişmede en önemli noktalar olarak sayabiliriz.



Lofçalı Derviş Bey (1859-1909)

1277 (1860)'de Lofça'da doğdu. Evkaf nezareti mektebi kalemine ve ardından. Muhacirin idaresi sevk komisyon katibi oldu. Tıp Fakültesine giriş, 29 Mayıs 1301 (1885)'de 105 numaralı tıp diploması 1301 (1886)'de Beylerbeyi Hastahanesi (Askeri) tabipliği 1302 (1886)'de Bursa Belediye Tabibi. 1887'de Mülkiye İdadisi hikmet-i tahsiye muallimi ve doktorluk yaptı. Fransız ruh ve sinir hastalıkları hekimi Emanuel Regis'in (Precis de Medicine Mentale) adlı kitabın "Akıl Hekimliğinin Temeli" adı ile Türkçe'ye çevirmiştir. II. Abdülhamit döneminde akıl hastalıklarıyla ilgili kitapların yayınlanması yasak olduğundan bastırılmamıştır (4,5).

1900 Haseki Hastahanesi tabibi.1902'de Bimarhane tabibi 1893'de emraz-ı hariciye muallim muavini. 1897'de emraz-ı asabiye muallimi ve tımarhane akıl hastalıkları mütehassısı. 1901'de Beylerbeyi, 1890'da Dördüncü Osmani, 1895'den itibaren Kadırgadaki Mekteb-i Mülkiye Tıbbiye diye anılan sivil tıp okulunda Raşit Tahsin Hoca'nın yardımcısı olarak akliye-asabiye dersleri vermeye başlamış ve müderris muavini olmuştur. 1909'da kadırgadaki sivil tıbbiye Haydarpaşa'ya taşınıp Askeri Tıbbiye ile birleştikten sonra Adli tıpta çalışmaya başlamıştır. Lofçalı Hasan Derviş, paşalığa terfi etmiştir ve1909'da vefat etti (4,5,24).



Pepo Akşiyoti (1870-1916)

1307'de Tabip olmuştur. Paris'te Charcot ve Viguro'nun yanında nöropsikiyatri öğrenmiş, 1903'de kadırgadaki sivil tıp mektebinde nöroloji dersleri verirken Fakültenin Haydarpaşa'da kurulması üzerine 1910'da Raşit Tahsin'in başkanı bulunduğu kürsüye müderris muavini olmuştur. Birinci Dünya savaşında orduya alınmış, askerde tifüse yakalanmış ve 1916'da vefat etmiştir (4,5, 24).



Müderris Hilmi Kadri Bey (-1920)

Babası Tüccardan Kadri Bey. Ilk öğretim Vefa, Orta öğretim Fatih, Liseyi' de Kuleli Askeri okulunda bitirmiş, 1882 yılında Askeri Tıbbiyeye girmiş, 1887 yılında yüzbaşı rütbesi ile mezun olmuştur. İki yıl Haydarpaşa Hastahanesinde staj yaptıktan sonra 1890

yılında Brizot, Charcot, Matyan gibi ünlü nöroloji hocalarının yanına Paris'e nöroloji öğrenmeye gitmiş, 1902'de ülkemize dönmüş ve Askeri hastahanesine açılan ruh ve sinir hastalıkları servisinde çalışmaya başlamıştır. 1913'de albay rütbesi ile Haydarpaşa Hastahanesine atanmıştır. 1916'da ölen Pepo Akşiyoti'nin yerine Haydarpaşa'daki Fakültenin Akliye-Asabiye derslerini kendi ölümüne (18.07.1920) kadar vermiştir. 54 yaşında vefat etmiştir. Müderris Hilmi Kadri Bey 1918'de kurulan Tababet-i Ruhiye cemiyetinin de 2. Başkanı olmuştur (4,5,24).



Raşit Tahsin Tuğsavul (1870-1936)

Orman Nezareti memurlarından Trabzonlu Tahsin Bey'in oğlu olan Raşit Tahsin, 1870 yılında Istanbul Beykoz'da dünyaya gelmiştir. Raşit Tahsin, Gülhane Asabiye ve Akliye Şubesi'nin kurucusu ve ilk hocası ve Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültes'inin ilk asabiye ve akliye Profesörüdür.

1892'de Askeri Tibbiye'yi yüzbaşı rütbesiyle ve sınıf birincisi olarak bitirmiştir. 1893'te Almanya'ya gönderilmiş ve orada 3 yıl kalarak Joly, Mendel, Binswanger, Kraepelin ve Fleichsig gibi dönemin büyük isimlerinin yanında çalışmıştır. 1898'de kurulan Gülhane'nin Nöropsikiyatri Kliniği (Asabiye ve Akliye Seririyatı) muallimliğine ve ikinci tabipliğine getirilmiştir.

Ayrıca elektrikle teşhis ve tedavi derslerini vermiştir. O sırada Kadırga'da bulunan sivil tıp okuluna da (Mektebi Tıbbiye-i Mülkiye) nöropsikiyatri dersleri konulmuş ve hocalığını Raşit Tahsin üstlenmiştir. 1908'de meşrutiyetin ilanından sonra sivil tıp okulu, Haydarpaşa'daki Askeri Tıp Okulu ile birleştirilip Darülfunun'a bağlı Istanbul Tıp Fakültesi kurulmuş ve Raşit Tahsin hoca 11 arkadaşı ile birlikte ordudan ayrılarak Istanbul Tıp Fakültesi'ne geçmiş ve 1933 yılına kadar bu görevine devam etmiştir. Hocalığı süresince "Seririyatı Akliye Dersleri" adlı bir kitap yazmış ve Tepebaşı'ndaki tiyatro binasında içkinin zararları konusunda halka açık konferanslar vermiş, Tababeti Akliye ve Asabiye ve Hilali Ahmar (Yeşilay) cemiyetlerinin kurucuları arasında yer almıştır. Oğlu Esat Raşit'i büyük bir ihtimamla yetiştirmiş, Galatasaray'da okutmuş ve daha sonra Askeri Tıbbiye'ye vermiştir. Esat Raşit önce dahiliye sonra asabiye ihtisası yapmış ve 1933 Üniversite Reformu'yla birlikte Istanbul Üniversitesi Asabiye Doçentliği'ne alınmıştır. Ancak bu hareket esnasında Raşit Tahsin Hoca üniversite kadrosu dışında bırakılmıştır. Memlekette asabiye ve akliye kliniklerini kurmuş, 38 yıl hocalık yapmış ve çok sayıda uzman yetiştirmiş olan Hoca bu haksız muameleden sonra içine kapanmış ve son günlerini üzüntü içinde geçirmiştir. 1936 yılında vefat etmiştir (4,5,24).

Akil Muhtar Özden (1877-1949)
İstanbul'da doğmuştur. 1930'lu yılllarda yayınladığı "Tıp Müfredatı, Farmakodinami ve Tedavi Dersleri"de ders kitabında tıpta, tedavi alanında kullanılan 1200'den fazla ilaca ve maddeye yer vermiş; bunların farmakodinamik özelliklerini farmakognozisini, piyasa adlarını, biçimlerini, dozlarını ve uygulama alanlarını anlatmışlar.

Kitabın "Asap sistemine tesir eden ilaçlar" başlığı altında yer alan 270 sayfalık bölümünde halk tıbbında ve tıpta tedavi amacıyla kullanılan bütün bitkisel, madensel hayvansal kökenli maddelere, ilaçlara, sentetik ve yarı sentetik ilaçlara yer verilmiştir.

Bu ilaçlar arasında sırasıyla; metil-etil klorür, kokain, benzokain, kloroform, eter, siklopropan, evipan, pentotal, kloral, paraldehid, barbitüratlar, afyon türevleri, morfin, brom, brom tuzları , atropin, skopolamin, fizostigmin eserin, gibi ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar anlatılmıştır (4,5).



Mustafa Hayrullah Diker (1875-1950)
İstanbul Üsküdar'da doğmuştur. 1915 yılında. "Akıl Hastalarında Adli Tıp" (Tababet-i Adliye-i Mecani) adlı ilk Türkçe adli tıp kitabını yayınlamıştır. 1930'lu yıllarda, "Sinir Hastalıkları" (Emraz Sabiye) adlı iki cilt kitap yayınlamış; bunu Raşit Tahsin'le birlikte yayınladığı "Sinir Hastalıkları" ders kitabı; Neşet Ömer'le birlikte yayınladığı "Semiyoloji" kitabı izlemiştir.

Mustafa Hayrullah Diker, ayrıca, yabancı kaynaklı akıl ve sinir hastalıklarıyla ilgili kitapları ve yayınları Türkçeye çevirmiş, "Gazi İnkilabının Psikolojisi" adlı bir inceleme yayınlamıştır (4,5,24).



Mazhar Osman Uzman (1884-1951)
1884 yılında, Dedağaç Sofulu bucağında doğmuştur. İlköğrenimini Kırklareli'nde yaptı. 1898'de Üsküdar İdadisi'ni, 1904'te Askeri Tıbbiye'yi bitirerek yüzbaşı rütbesiyle hekimlik görevine başladı. Bir yıl Gülhane Askeri Hastahanesi Akliye Servisi'nde staj yaptı. 1906'da Askeri Tıbbiye'de akıl hastalıkları dersi muallim yardımcısı oldu. 1908'de Almanya'ya giderek Münih ve Berlin üniversitelerinde nöroloji ve psikiyatri ihtisası yaptı. 1911'de yurda dönüşünde Gülhane Askeri Hastahanesi Emraz-ı Akliye Kliniği'nde görev aldı. Balkan Savaşı sırasında gezici hastahane başhekimi olarak Lüleburgaz ve Çatalca cephelerinde çalıştı. Haziran 1914'te

Haseki'deki Akıl Hastalıkları Müşahedehanesi başhekimi ve müdürü oldu. Daha sonra Haydarpaşa Askeri Hastahanesi akliye ve asabiye mütehasıslığına getirildi. 1917'de Şişli Fransız Hastahanesi Akıl ve Sinir Hastalıkları Bölümü şefliğine, 1919'da Toptaşı Bimarhanesi başhekimliğine, 1920'de Zeynep Kamil Hastahanesi'ne nakledilen Akıl ve Sinir Hastalıkları Bölümü Şefliğine, 1922'de Zeynep Kamil ve Toptaşı hastahaneleri başhekimliğine atandı. Bu dönemde, o güne değin uygulanan eski tedavi yöntemlerinin yerini çağdaş tedavi yöntemlerinin almasında, yeterince önemsenmeyen bu hekimlik dalının gereken ilgiyi görmesinde ve yeni kadroların bu yönde özendirilmesinde önemli rol oynadı. Aynı zamanda seroloji, nöro-patoloji, deneysel psikoloji laboratuarları oluşturarak Türkiye'de nöro-psikiyatri dalının kurulmasına öncülük etti. Sürdürdüğü çalışmalar sonucu 1927'de Bakırköy'de Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastahanesi'ni kurarak uzun yıllar başhekimliğinde bulundu. 1933'te ordinalyüs profesör oldu ve İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği başkanlığına getirildi. 1941'de başhekimlik görevini bıraktı ve emekliye ayrıldığı 1952'ye değin öğretim üyesi olarak çalışmalarını sürdürdü. Hekim ve bilimadamı olarak yürüttüğü çalışmaların yanı sıra İçki ile Mücadele Cemiyeti, Akıl ve Sinir Hastalıkları Cemiyeti gibi çeşitli sağlık derneklerinin kuruculuğunu ve başkanlığını yaptı. Ayrıca Hamburg Akıl Hastalıkları Derneği, Fransız Nöroloji Derneği, New York Nöroloji Akademisi gibi yurtdışı sağlık kuruluşlarının onur üyeliklerine seçildi.

1909 yılında eski yazı ile "Tababet-i Ruhiye", 1936 yılında "Sinir Hastalıkları, 1941 yılında "Psychiatria" adlı kitapları yayınlamıştır. Mazhar Osman Uzman'ın 1941 yılında yayınlanan "Psychiatria" adlı kitabında 1890'lı yılların sonunda Avrupa'da ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tedavisinde önerilen "Uyku tedavisi"nin önemi anlatılmıştır. Türkiye'de akıl ve sinir hastalıkların çağdaş yöntemlerle tedavisinde öncülük etmiştir (4,5,24).



Fahrettin Kerim Gökay (1900-1987)

1900 yılında Eskişehirde doğmuştur. 1925 yılında "Ruh Hastalıkları (Psikiyatri) adında eski yazı ile ilk kitabını yazmış, kitabı hocası Mazhar Osman'a sunmuştur. Kitabın ilk baskısı Mazhar Osman'ın önsözü ile yayınlanmıştır. Kitabın ikinci baskısı Kraepelin'e; üçüncü baskısı Raşit Tahsin'e sunulmuş, bu baskının yapılmasına destek olan "Tıp Fakültesi Talebe Cemiyeti"ne teşekkür yazısı konulmuştur. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde psikiyatri ordinaryüs profesörü iken 24 Ekim 1949'da İstanbul Valiliği'ne atandı. Gökay'ın döneminde de önemli belediye hizmetleri görüldü. Süleymaniye Camii ve çevresinin, Murat Paşa Camii'nin onarılması, Eyüp Sultan Camii çevresinde yeni düzenlemeler yapılması onun

döneminde yapılmış çalışmalardı. Zamanın Başbakan'ın Adnan Menderes'in bazı açılardan olumlu, bazı açılardan olumsuz görülen imar faaliyetlerinin büyük çoğunluğu da F. Kerim Gökay'ın döneminde gerçekleştirildi. 1957 yılında Bern Büyükelçiliği'ne atanan, 1961 seçimlerinde Yeni Türkiye Partisi'nden milletvekili seçilen Gökay 1962-63 döneminde kurulan İsmet İnönü hükümetinde İmar ve İskan Bakanlığı da yaptı. 1965 yılında siyasetten çekilen Gökay 22 Temmuz 1987'de öldü (4,5,24).



İhsan Şükrü Aksel (1899-1987)

Türk nöro-psikiyatrisinin en büyük değerlerinden biridir. İhsan Şükrü Aksel, Osmanlı İttihad Mektebi'ni bitirdikten sonra Tıp Fakültesi'ne girdi. Henüz son sınıf öğrencisiyken (1918) sınavla, o sıralarda Toptaşı'nda bulunan İstanbul Emraz-ı Akliye ve Asabiye Hastahanesi'nde (günümüzde Bakırköy Akıl ve Ruh Sağlığı Hastahanesi) dönemin efsane hocası ve hastahanenin de sertabibi Mazhar Osman'ın yanına stajyer olarak girdi. Mezuniyetinin (1919) ertesi yılında ayni hastahaneye asistan tayin edildi.

Başasistanken uzmanlık eğitimi için Almanya'ya gitti (1922). Münih'te Kraepelin'in kurduğu Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie'nin patolojik anatomi bölümünde ünlü Spielmeyer'in yanında ve Hamburg Üniversitesi nöro-patoloji kliniği laboratuvarında Prof. Yakob'un yanında bir yıl çalıştıktan sonra uzman olarak İstanbul'a döndü. Yeniden İstanbul Emraz-ı Akliye ve Asabiye Hastahanesi mütehassıslığına getirildi (1923). Toptaşı'nda o zamana kadar Türkiye'de bulunmayan nöro-patoloji şubesini kurdu. 1923-1933 arasındaki on yılda nöro-patoloji laboratuvarında gerçekleştirilen 904 otopsi sonucu elde edilen materyal üzerinde yaptığı araştırmaları yurtiçinde ve yurtdışında ilgi çekti. "Kuduz Patolojisi" (1926) ve "İnsan Dimağında Kuduz Tagayyürat-ı Neşriyesi (İstanbul 1928) adlı orijinal araştırmalarıyla iki kez Türk Tıp Cemiyeti'nin Zambako Paşa Mükâfatı'nı kazandı.

Bern'de toplanan I. Uluslararası Nöroloji Kongresi'ne (1931), kuduzun insan beynindeki değişimlerini götürdü. Bonn'da toplanan Alman Akıl Hastalıkları Kongresi'ne de "Tavşanlarda hayati boya tecrübeleri" raporuyla katıldı (1932).

1933 Üniversite Reformu'nda, Tıp Fakültesi'nde yeni açılan marazi teşrih/patolojik anatomi kürsüsüne doçent seçildi. İki sene Schwartz'la çalıştıktan sonra ayrılıp tekrar Bakırköy Emraz-ı Akliye ve Asabiye Hastahanesi mütehassıslığına döndü. İlave olarak İstanbul Kuduz Hastahanesi nöro-patoloji şefliğine tayin edildi.

1939 yılında nöroloji doçenti ve 1940 yılında da psikiyatri doçenti, 1946 yılında da profesör olmuştur.

Hocası Mazhar Osman'ın ölümünün ardından Akıl Hastalıkları Kliniği ordinaryüs profesörlüğüne (1951), ertesi sene Amerikan Nöroloji Cemiyeti'ne üye, birkaç yıl sonra da Tıp Fakültesi dekanı seçilir (1953). Dekanlığı sırasında, yurdumuzda medrese veya kışla eskilerinde bin bir zorlukla hastahane haline getirilen binalarda tedavi edile gelen akıl hastalarının 22 Haziran 1955 günü açılan Tıp Fakültesi psikiyatri kliniği ile modern bir binaya kavuşmasını sağlar. Ardından Çocuk Psikiyatrisi Enstitüsü ile İstanbul Çocuk Psikiyatrisi Kliniğini kurmuştur (1958), (4,5,24).



Prof. Dr. Ayhan SONGAR (1927-1997)

Profesör Dr. Ayhan Songar 1927 yılında Gönen'de dünyaya gelmiştir. Babası Milli Mücadele Gazisi Albay Nazmi Songar, annesi Sultan II. Abdülhamid' in Valide Sulatanı Perestev Kadın Efendi'nin yeğeni Fevziye Peyman Hanımdır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Psikiyatri Ana Bilim Dalı'nı kuran ve aralıksız 34 yıl kürsü başkanlığını yapan Prof. Dr. Ayhan Songar, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı başkanı iken, 43 sene yedi aylık devlet hizmetinden 1994 yılında emekliye ayrılmıştır.

Çağdaş Türk psikiyatrisinin de kurucuları arasında yer alır. Prof. Dr. Ayhan Songar, 1997 yılı başında prostat kanserine yakalanmış, Nisan ayı başında geçirdiği ameliyat da netice vermeyince 2 Temmuz 1997 günü vefat etti.

Aydınlar Ocağı, Türkiye Milli Kültür Vakfı ve Türk Edebiyatı Vakfı'nın kurucuları arasında yer aldı; ilk ikisinin başkanlığını da yaptı. Hayatı boyunca alkol ve uyuşturucu ile mücadele veren Prof. Dr. Ayhan Songar, Yeşilay Cemiyeti'nin de başkanlığını yaptı. Şiire merakı ile de bilinen Songar, Fuzuli'den Necip Fazıl'a Türk şairlerini ve şiirlerini çok iyi bilirdi. Dilde uydurmacılığa karşı idi. Türk dili ve düşüncesi üzerine yazıları vardı. Müziğin hastaların tedavisinde etkili olduğunu bilen Songar, Viyana'da "Musiki Psikolojisi" dersleri de vermişti. Adli Tıp Kurumu'nda da uzun yıllar görev yapan Prof. Songar, bir dönem TRT yönetim kurulu üyeliği de yaptı. Prof. Dr. Ayhan Songar'ın 26 kitabı vardır bunların başlıcaları Beynimiz ve Sinirlerimiz, Enerji ve Hayat, Sibernetik ve Çeşitleme'dir.



Doç. Dr. Oğuz ARKONAÇ (1932-2001)

1932 yılında İstanbul da doğmuş olan Doç. Dr Oğuz Arkonaç ilk orta lise tahsilini İstanbul'da tamamlamıştır. İstanbul erkek lisesinden mezuniyetini takiben 1956 yılında tıp doktoru olmuştur. Tıp Fakültesi mezuniyet sonrası çalışmalarını 1956-1962 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinde tamamlamıştır. Psikiyatri ihtisas eğitimini 1959-1962 yılları arasında Washington Üniversitesi Psikiyatri bölümünde S. Louis MO Renard Hospital da yapmıştır. 1965 yılından 1997 yılına kadar Bakırköy Ruh ve sinir Hastalıkları hastahanesinde çalışmıştır. 1997 yılında emekli oluncaya kadar onlarca psikiyatri uzmanı yetiştirmiştir. 9 Mart 2001 tarihinde vefat etmiştir.

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastahanesinin bu günkü modern görünümü almasında katkıları yadsınamaz. Ancak her şeyin ötesinde Türk psikiyatrisinin modern şeklini alması ve standart getirilmesindeki rolü çok önemlidir. Psikiyatrik hastalıkların tanı konulması ve standardize edilmesinde Amerikan standardını ve DSM mantığının yerleşmesinde Onun ve yetiştirdiği talebelerinin rolü unutulmamalıdır.

TÜRKİYEDE VE GÜLHANEDE NÖROLOJİ ve PSİKİYATRİ EĞİTİMİNİN TARİHÇESİ

GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ (GATA) KOMUTANLIĞI TARİHÇESİ



Türk tıbbına bir asırdan fazla hizmet veren GATA; Gülhane Askeri Tatbikat Okulu ve Hastahanesi adı altında 30 Aralık 1898 tarihinde İstanbul'da Topkapı Sarayı surları içerisinde kurulmuştur.



1941 yılında İstanbul'dan Ankara'ya Cebeci Hastahanesi'ne nakledilerek, 12 yıl süreyle faaliyetlerini burada sürdürmüş, 1947 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi ünvanını almıştır.



1953 yılından 1971 yılına kadar Bahçelievler'deki şimdiki K.K.K.'lığı binasının bir bölümü olan eski binada hizmet veren GATA,



1971 yılında Etlik'teki bugünkü modern binalarına taşınmış ve 30 yıldır faaliyetlerini bu kampüste sürdürmektedir.

1971 yılından itibaren GATA Komutanlığı bünyesinde şu değişiklikler meydana gelmiştir:



1977 yılında GATA Komutanlığı bünyesinde Sağlık Astsubay Hazırlama ve Sınıf Okul Komutanlığı,



7 Kasım 1980 tarihinde Askeri Tıp Fakültesi,



25 Kasım 1985 tarihinde Hemşirelik Yüksek Okulu, 01 Ekim 1992 tarihinde, 2 yıl süreli ön lisans seviyesinde eğitim veren Sağlık Meslek Yüksek Okulu açılmıştır.



21 Nisan 2000 tarihinde T.S.K. Rehabilitasyon ve Bakım Merkezi hizmete girmiştir.



Gülhane Askeri Tıp Akademisi; 1998 yılında 100 üncü kuruluş yılını kutlamıştır. GATA, yetiştirdiği öğretim üyesi ve uzman hekimleri ile 1909'da İstanbul Tıp Fakültesi'nin, 1945 yılında Ankara Tıp Fakültesi'nin kuruluşuna da önemli katkılarda bulunmuştur.

Türkiye'de psikiyatri ilk kez,nöroloji ve psikiyatri eğitimi 1898'de Gülhane Askeri Tatbikat Okulu ve Hastahanesinde açılan Nöroloji ve Pskiyatri Klinikleri önceleri Asabiye ve Akliye Seririyatı adı altında bir arada başlamıştır (1898). Bu klinik

Gülhane'nin ilk açılan kliniklerinden biridir ve kurucusu Dr. Raşit Tahsin (Tuğsavul) Efendidir.1908'de Askeri Tıp Okulu, Sivil Tıp Okuluyla birleştirilerek kaldırılmış ve Prof. Dr. Raşit Tahsin Haydarpaşa'daki yeni Tıp Fakültesine (İstanbul Tıp Fakültesi) katılmışlardır. Prof. Dr. Raşit Tahsin'in ayrılması ile Gülhane Asabiye ve Akliye Hocalığına onun yardımcısı olan Dr. Mazhar Osman (Uzman) getirilmiştir. Mazhar Osman Hoca savaş yıllarının çetin koşullarına rağmen bu branşın ilerlemesi, ülke çapında tanınması için üstün çaba sarfetmiştir (25).

Prof. Dr. Raşit Tahsin (Tuğsavul) ülkemizin ve Gülhane'nin ilk nöropsikiyatri profesörüdür. Deskriptif Psikiyatrinin kurucusu ünlü Kraepelin'in öğrencisidir. Psikiyatrinin o dönemdeki modern görüşlerini Türk hekimlerine getirmiştir. 1898-1908 yılları arasında Gülhane'deki görevini sürdürdükten sonra İstanbul Tıp Fakültesi Ruh ve Sinir Hastalıkları kliniğinde öğretim üyeliğine geçmiş, 1933'de emekli olmuş ve 1936'da da vefat etmiştir (25).

Prof. Dr. Mazhar Osman Uzman 1908 yılında Gülhane'de Psikiyatri ve Nöroloji klinik direktörlüğüne getirilmiş ve bu görevine 1918 yılına kadar devam etmiştir. Daha sonra da Toptaşı Bimarhanesinde (Akıl hastahanesinde) başhekim olmuştur. 1933 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesine öğretim üyesi olarak atanmıştır. 1952 yılında 68 yaşında ölmüştür. Prof.Dr. Mazhar Osman Uzman'ın "Tababeti-i Ruhiye", "Zatüd-dima-i İstilai", "Sıhhı Almanak", "Keyif Veren Zehirler", "Klinik Cephesinden Alkolizma", "Cinnet-i Meşahir" gibi kitapları ve "Esrarla Erken Bunama" konusunda o zamanki adı ile Cemiyet-i Akvam'ın isteği ile hazırlanmış değerli bir de raporu vardır (25).

Prof. Dr. Nazım Şakir Şakar Nöro-psikiyatri kliniğinin 1918-1944 yılları arasında klinik direktörüdür. Tıptaki yeniliklerin yurdumuza getirilmesinde çok önemli çalışmalar yapmıştır. Psikiyatri eğitiminde ekip çalışması, vaka analizleri, lomber ponksiyon ve bos muayeneleri, elektrik ve masaj tedavileri, sinir sistemine cerrahi girişimler, sıkıntılı ve hezeyanlı hastaları terletme tedavileri, hormonal kaynaklı ruhsal hastalıklarda opoterapiler, psikiyatrik inceleme yöntemlerinin standart hale getirilme çalışmaları Prof. Dr. Nazım Şakir Şakar'ın Türk Psikiyatrisine ve Gülhane Okuluna getirdiği yeniliklerdir. Aşk-ı Mani, Gülhane Emraz-ı Asabiye Dersleri, Temaruz ve Teşhisi, Toksikomani, Şarkta Panansifilitik Hastalıklar Niçin Azdır, Nöro-psikiyatri Rehberi adlarında basılmış kitapları ve yazıları vardır (25).

1944-1951 yılları arasında GATA Nöro-psikiyatri kürsüsünün başında Prof. Dr. Rasim Adasal'ı görmekteyiz. Rasim Adasal 1936-1938 yılları arasında Panos Tıp Fakültesi Charcot Nöroloji Kliniğinde Prof. Dr. Guillain'ın yanında ve St.

Etienne'de Prof. Dr. H. Claude'un Psikiyatri kliniğinde çalışmıştır. Psikiyatri, Medikal Psikoloji, Ruh Hastalıkları Semiyolojisi, Ruhsal Fonksiyonlar, Klasik Psikoanaliz ve Toplum Psikiyatrisine ağırlık vermiştir. Askerlik Psikolojisi ve Psikiyatri derslerinin verilmesini önermiş ve başlatmıştır. Topluma psikososyal konularda pekçok konferanslar vermiş, Sinir ve Ruh Hekimleri derneğini kurmuştur. Sar'a sendromları, Beden - Sinir Cinsiyet Yorgunlukları, Çocuğun Ruh Sağlığı, Psikonevrozlar, Psikozlar, Ruh Hastalıklar ve Cinsel Bozukluklar, Psikosomatik Tababetin Esasları, Yeryüzü Tanrıları, Liderler Komutanlar ve Kahramanlar Psikolojisi, Cinsiyet - Aşk - Evlilik, Ruh Hastalıkları, Yeni Medikal Psikoloji ve Psikososyal Yönleriyle Kişilik ve Karakter Portreleri adlı yayınları vardır (25).

1951-1955 yılları arasında Gülhane Nöro-Psikiyatri kliniğini yöneten Prof.Dr. Selahattin DOĞULU 1955 yılında GATA Nöroloji ve Psikiyatri Klinik ve kürsüleri ayrıldıktan sonra Nöroloji Kliniği kürsü direktörü olarak görevini sürdürmüştür. Psikiyatri kliniği direktörlüğü vekilliğine atanan Doç. Dr. Nevzat AKABAY 1957 yılında kürsü profesörlüğüne yükseltilerek direktör olmuştur. Türkiye de ilk kez psikoanalitik yaklaşımı ve dinamik psikiyatriyi uygulayan ve Gülhane psikiyatri kliniğinde bu yaklaşım içinde eğitim yaptıran öğretim üyesidir. Prof. Dr. Nazim Şakır Şakar döneminden itibaren Gülhane Nöro-psikiyatri kliniklerinde uygulanmakta olan ruh hastalıklarını inceleme yöntemi ve ruh hastalıklarının sınıflandırılması Prof. Menninger'in kitabından yararlanılarak değiştirilmiş yeni bir ruh hastalıklarını inceleme yöntemi ile ruh hastalıklarını sınıflandırma modeli geliştirilmiştir. Psikometri laboratuvarı kurulmuş ve çok sayıda psikolojik testler Türkçeye çevrilerek klinikte uygulanmaya başlanmıştır. Adli psikiyatri ile ilgili bilirkişi raporları standartlaştırılmıştır. 1974-1977 yılları arasında GATA ve Eğitim Hastahanesi Komutan Mesleki yardımcılığına atanmış ve oradan emekli olmuştur (25).

Prof. Dr. Halit ÖZKUT 1974-1975 yılları arasında GATA Psikiyatri kliniği direktörlüğü görevini yapmıştır.

Prof.Dr. İsmail Çifter 1975-1983 yılları arasında bu görevi sürdürmüştür. Çifter zamanında kliniğin teşkilat ve kuruluşu değiştirilmiş klinik ve poliklinik yanı sıra (çocuk psikiyatrisi, klinik psikoloji, psikiyatrik sosyal hizmetler, adli psikiyatri, askeri psikiyatri, uğraşı ve deneysel psikiyatri gibi) birçok seksiyon oluşturulmuştur. 1977 yılında psikiyatri kliniğinin inşaatını başlatmıştır. 1983 yılından itibaren GATA Psikiyatri faaliyetlerini yeni binasında sürdürmektedir (25).

1983-1988 yıllarında GATA Psikiyatri direktörlüğünü Prof. Dr. Kemal

Aydınalp sürdürmüş ve Çocuk Psikiyatrisini kurarak çok önemli gelişmeler yapmıştır (25). 1988-2001 yılları arasında Prof. Dr. Salih Battal'ın direktörlüğünü yaptığı klinikte eğitim öğretim çalışmalarına devam edilmiştir. Bu dönemde geriyatrik psikiyatri, konsültasyon-liyezon psikiyatrisi, menopoz, cinsel fonksiyon bozuklukları ve kronik psikoz izleme poliklinikleri faaliyete geçirilmiştir. TSK bünyesinde birliklere yönelik olarak psikososyal sorun alanlarını değerlendirecek, koruyucu ruh sağlığı hizmetlerini organize edecek Ruhsal Problemleri Araştırma ve Krize Müdahale Merkezi kurulmuştur (25).

Mart 2001 'de Prof. Dr. Salih Battal GATA kanunu gereğince GATA Yüksek Bilim Konseyine atanmış, Anabilim Dalı Başkanlığına ise Prof. Dr. Hamdullah Aydın getirilmiştir. Halen üç profesör, iki doçent, iki yardımcı doçen'ten oluşan bir öğretim üyesi kadrosu görev yapmaktadır.

Klinik 1983 yılında taşındığı 3 bloktan oluşan binasında 177 yatak kapasitesi ile hizmet vermektedir. Yıllık ortalama poliklinik sayısı 15.000-16.000, yatarak tedavi gören hasta sayısı ise 3.500 civarındadır. Klinikte adli psikiyatrik hizmetin verildiği bir tutuklu servisi de bulunmaktadır. Yatan veya ayaktan gelen hastalara genel psikiyatrik tanı ve tedavisinin yanısıra uyku ve psikofizyoloji laboratuvarı, cinsel fonksiyon bozuklukları polikliniği, geriyatrik psikiyatri polikliniği ile konsültasyon ve liyezon psikiyatrisi polikliniği de kendi alanlarında özelleşmiş bir hizmet vermektedir. Uyku laboratuvarı ülkemizde bu alanda kurulan ilk merkezdir.

Klinikte, tıpta uzmanlık öğrencilerinin eğitimi yanısıra stajyer subay ve astsubayların askerlik psikolojisi ve psikiyatri eğitimleri ile sağlık sınıfı yedek subay adaylarının harp psikiyatrisi eğitimi, Tıp Fakültesi 6. sınıf öğrencilerinin intörnlük eğitimi, Tıp Fakültesi 5. sınıf öğrencilerinin psikiyatri stajı, Tıp Fakültesi 3. sınıf öğrencilerinin psikiyatrik semiyoloji, Tıp Fakültesi 1. sınıf öğrencileri ile Hemşirelik Yüksek Okulu ve Sağlık Astsubay Meslek Yüksek Okulu öğrencilerinin davranış bilimleri derslerinin kuramsal ve uygulamalı eğitimleri de yürütülmektedir (25).

1988 yılında 24. Ulusal Psikiyatri, 1996 yılında 32. Ulusal Psikiyatri, 2003 yılında 4. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongrelerinin düzenlemesi yapılmıştır.

Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı

Doç. Tbp. Bnb. Kemal AYDINALP, 1968-1969 yıllarında İngiliz Hükümeti'nin vermiş olduğu bursla Londra'daki Maudsley Psikiyatri Enstitüsü'nde genel ve

çocuk psikiyatrisi mezuniyet sonrası eğitimi görmüş ve 1969 yılında yurda döndükten sonra GATA Akliye Kliniği'nde Çocuk Psikiyatrisi Bölümünü kurarak bu bilim dalında öncülük yapmıştır. 1975 yılında profesör olduktan sonra, 1988 yılına kadar Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeliği ve Anabilim Dalı Başkanlığı görevlerinin yanı sıra Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalındaki çalışmaları da yürütmüştür. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 31 EKİM 1990 tarihinde GATA Komutanlığı bünyesinde kurulmuş ve 16 OCAK 1991 tarihinde kadrosu oluşturularak Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı olarak hizmete başlamıştır. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları binasının zemin katında konuşlanan Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına 31 OCAK 1991 tarihinde Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. M. Teoman SÖHMEN atanmış, O'nun 2004 yılındaki emekliliğinden sonra Y. Doç. Dr. Tümer Türkbay bu görevi üstlenmiştir.

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastahanesi

G.A.T.A. Haydarpaşa Eğitim Hastahanesi Komutanlığı Selimiye Kışlası civarında, Tıbbiye Caddesi ile Burhan Felek Caddesi arasında kalan arazide (114.884 m^2) konuşlandırılmıştır. Hastahanenin katlara göre kullanım sahası ise 59.233 m^2'dir. Adını bulunduğu semtten almış olan Haydarpaşa Asker Hastahanesi Sultan Abdülmecit'in hassa askeri için Selimiye Kışlası civarında bir hastahane yapılması hakkında verdiği irade üzerinde Hacı Hüseyin Paşa'nın yönetiminde 1844 yılında yapımına başlanarak, 1845'te bir yıllık çalışma ile tamamlanmış, 1846'da faaliyete geçmiştir.



Günün ihtiyaçlarına göre sağlık hizmetlerini yürütmekte bulunan hastahane 1853-1854 Kırım Savaşları sırasında hasta ve yaralıların hizmetine tahsis edilmiş, bu savaşta Selimiye'ye yatırılan müttefik orduları hasta ve yaralılarından ölenlerin gömülmesi için bir mezarlık yapılmış, önceleri hastahanenin kavak kapısı ile deniz arasında küçük bir yer tutan mezarlık, İngilizlerin ısrarlı müracaatı üzerine sonradan büyütülmüş, İngiliz Mezarlığı adı ile geniş bir alanı kaplamıştır.

Kırım Savaşı'nı takip eden dönemde hastahane boğazın Anadolu yakasındaki askerlerin ve özellikle Selimiye Kışlası birlikleri ve bu civardaki ordu mensuplarının sağlık hizmetleri ile meşgul olmuştur.

1870'de hastahane tıbbiyenin "Mahreç Hastahanesi" olmuş, okulu bitirenlerin

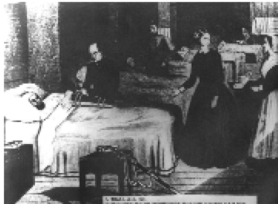
staj yeri olarak kabul edilmiştir. Bu işlem, ordu hekimliğinde başlı başına bir gelişme ve hekimlerde bir tür uzman olma başlangıcı sayılmıştır.

Mekteb-i Tıbbiye-yi Şahane'den diploma alan genç hekimler yüzbaşı rütbesi ve muavin tabip unvanı ile "tatbikat ve ameliyat mektebi" sayılan Haydarpaşa hastahanesinde iki yıl staj yaparlardı.

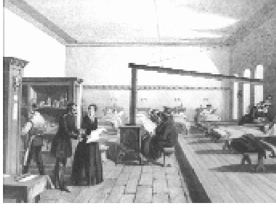
1872'de stajlarını bitirenlere diplomaları verilmiş, yapılan yarışma sınavının sonunda 18 genç hekim yüksek ihtisas yapmak üzere Viyana ve Paris'e gönderilmiştir.
1881 yılında orduya eczacı yetiştirilmeye başlandı.
500 yatak alabilen hastahanenin 1881'de mevcudu 900'ü geçmiş kadrosu 750'ye çıkarılmıştır.
1886 yılı istatistiklerinde bir yıl zarfında 6915 giren hastadan 5095'i iyileşmiş, 1827'si hava değişimine gönderilmiş, sakat ve çürüğe ayrılmış, 156'sı da ölmüştür.
1876 yılında açılmış yatak sayısı ise 1000'in üstünde olmuştur.
1907 yılında hastahane 600 yataklıdır. Kadrosunda 25 muvazzaf, 45 emekli hekim, 400 memur ve müstahdem bulunmaktadır.
Hastahane Balkan Savaşı'nda ordu birliklerinin sağlık personeli ve malzeme ikmal merkezi olmuş, birçok sıhhiye bölüğü ve seyyar hastahanenin kurulmasını sağlamıştır.

Birinci Cihan Savaşı'nın devamı süresince Çanakkale ve hatta Bağdat cephelerinden gelen hasta ve yaralılarla koğuşlar hıncahınç dolmuş, hastaların bakımları güçleşmiş, günde 200'ü aşkın ölüm vakası görülmüştür.

Milli mücadele sırasında hastahane yine kendisine düşen görevi yapmaya çalışmış. Başhekim Albay Sadık Nafiz Bey tarafından depolarda bulunan, başta mikroskoplar olmak üzere tıbbi alet ve malzemeler küçük ambalajlar halinde, Anadolu'ya gönderilmiş; pek çok hekimin Anadolu'ya kaçışına yardımcı olunarak Milli Mücadeleye katılmaları sağlanmıştır.



Hastahane onarım nedeniyle 1933 yılı sonunda Selimiye Kışlası'na nakledilmiştir. Kaloriferleri ve bir kısım hizmet tesisleri tamamlanmış bulunan hastahane 1 NİSAN 1940 tarihinde yeniden hizmete açılmıştır.



İkinci Cihan Savaşı seferberliğinde İstanbul'dan Trakya'ya geçen ordu birlikleri ve personelinin sıhhi transit süzgeci olmuştur.

Kore savaşlarında yaralanarak uzun tedavi ve istirahata muhtaç gaziler Deniz Hastahanesinden Haydarpaşa'ya sevk edilmiştir.

Zaman içinde gittikçe gelişen hastahane 1 EKİM 1985 tarihinden itibaren "Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastahanesi" adını alarak yeni akademik yapısına kavuşmuştur.



Fotoğraf: Veznecilerdeki Tıphane-i Amire Açılışı: 14 Mart 1827.



Fotoğraf: Türk tıbbına bir asırdan fazla hizmet veren GATA; Gülhane Askeri Tatbikat Okulu ve Hastahanesi adı altında 30 Aralık 1898 tarihinde İstanbul'da Topkapı Sarayı surları içerisinde kurulmuştur.



Fotoğraf: G.A.T.A. Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastahanesi

G.A.T.A. Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastahanesi ise Küçük Çamlıca Tepesi'nde yaklaşık 145 dönümlük bir alanda kurulmuştur.

1944'de subay ve askeri öğrenciler için 27 yatakla verem hastahanesi olarak açılışı yapılmıştır. Çeşitli aşamalardan geçerek 1 OCAK 1996 tarihinden itibaren G.A.T.A. Haydarpaşa Eğitim Hastahanesinin kadro kuruluşuna girmiştir.



Fotoğraf: Türk Silahlı Kuvvetleri 100 Yataklı Çamlıca Bakımevi.

Haydarpaşa Nöropsikiyatri ve Psikiyatri Servislerinin Tarihçesi:

1960 yılında Dr. Renan Çora Nöroloji uzmanlığına atanmıştır. 1961-63 yılları arasında ABD'de Dr. Turhan Itil ile birlikte çalışan Dr. Çora, yurda dönüşünden sonra hastahanede ilk elektrofizyoloji laboratuvarını kurarak başta Nöro-psikofarmakolojide EEG olmak üzere çalışmalara başlamış ve uzun yıllar boyunca EEG çalışmalarını yürütmüştür.

Ilk EMG laboratuvarı askerlik hizmetini hastahanede sürdüren Dr. Cumhur Ertekin tarafından kurulmuş ve EEG ile birlikte 1970'lerde gündelik pratikte yerini almaya başlamıştır.

Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerinin ayrılmasından sonra, Haydarpaşa Askeri Hastahanesinin 1985 yılında Eğitim Hastahanesi haline getirilmesinden sonra 1990 yılına kadar eski hastahane binasında hizmet veren Psikiyatri Servisi; 1990 yılında İngiliz mezarlığına bitişik eski Fizik Tedavi Servisinin olduğu binaya taşındı. 1993-1994 yılları arasında ek bina yapımı nedeniyle servis hizmetleri Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastahanesindeki binalarda sürdürüldü. 1994 yılından bugüne 60 yatak ile hizmet veren serviste kapalı ve açık bölüm koğuş ve odaları ile tutuklu hasta ve müşahede koğuşları bulunmaktadır. 1994 yılında eklenen iki katlı bölümde ise poliklinik hizmetleri ve idari işler yürütülmektedir. Eğitim Hastahanesi olarak kuruluşundan bugüne serviste 1 Profesör, 5 Doçent, 6 Yardımcı Doçent ve 24 psikiyatri uzmanı yetiştirmiştir. Servisde hipnoanaliz ve hipnoterapi, narkoanaliz, elektrokonvülsif tedavi gibi girişimlerin yanı sıra şizofren hasta ve aileleriyle grup iletişimi ve rehabilitasyon çalışmaları da yürütülen faaliyetler arasındadır. Ayrıca konsültasyon-liyezon psikiyatrisi, menopoz, cinsel fonksiyon bozuklukları ve kronik psikoz izleme poliklinikleri ile duygudurum, şizofreni, anksiyete ve geriatrik psikiyatrisi özel poliklinikleri faaliyete geçirilmiştir.

GATA Haydarpaşa Nöropsikiyatri ve Psikiyatri servislerinde kuruluşundan bu güne görev yapan hekimler şunlardır:

Tbp. Alb. Rüştü BİLGE 1938-1945 / 1948-1950, Tbp. Yzb. Ertuğrul KUTLUĞ

1945-1948 / 1950-1953, Tbp. Alb. Kazım SARMAN 1948-1949 /1953-1956, Tbp. Alb. Hulisi ERKİN 1955-1956 / 1960-1963, Tbp. Alb. İlhan AKAD 1956-1957, Tbp. Alb. Nazif EMRE 1957-1959, Tbp. Yzb. Renan ÇORA 1960-1972, Tbp. Bnb. Metin ARAT 1963-1968, Doç. Tbp. Yb. Tuğrul TEZEL 1968-1972, Doç. Tbp. Atğm. Cumhur ERTEKİN 1972-1973, Tbp. Kd. Yzb. C. KAYADELEN 1973-1974, Tbp. Atğm. Mehmet ÜNAL 1974-1975, Tbp. Kd. Yzb. İlker DİPÇİN 1975- 1092, Doç. Tbp. Atğm. Müfit UĞUR 1976- 1978, Tbp. Atğm. Nihat ALPAY 1982-1983, Tbp. Alb. Cahit NASIRLIOĞLU 1982-1985, Doç. Tbp. Kd. Alb. Nusret KAYA 1985-1987, Uzm. Dr. Ersin ATAĞ 1987 -1988, Tbp. Atğm. Cem İLNEM, Tbp. Yzb. Burhanettin KAYACAN 1985-1989, Svl. Tbp. Sönmez GÜVEN 1986-1990, Svl. Tbp. İlker ÖZDİL 1986-1990, Svl. Tbp. Aley NOGAY 1987-1991, Doç. Tbp. Atğm. Sedat Özkan 1988-1990, Doç. Tbp. Atğm. M. Emin Ceylan 1990 -1991, Dz. Tbp. Yzb. Uğur KARACA 1987-1992, Tbp. Yzb. Hürriyet KAYA 1989-1993, Hv. Tbp. Yzb. Şekip ÇİLDEN 1991-1995, Tbp. Yzb. A. Mustafa ÜÇÜNCÜ 1991-1995, Tbp. Yzb. Murat CÖNGEVEL 1992-1996, Doç. Tbp. Kd. Alb. Nevzat TARHAN 1988-1996, M. Yücel Ağargün 1996-1998, Hv. Tbp. Yzb. Cenk TOSUNER 1993-1997, Tbp. Yzb. H. İbrahim OĞUZER 1995-1999, Tbp. Yzb. Mehmet FİLİZ 1995-1999, Dz. Tbp. Yzb.Suat YİĞİT 1996-2000, Tbp. Yzb. Vedat YILMAZ 1996-2000, Tbp. Yzb. Beyhan MADEN 1997-2001, Dz. Tbp. Yzb. Meltem SEÇİL 1997-2001, Tbp. Yzb. Ferit KARADUMAN 1997-2001, Tbp. Ütğm. Necati ÇOBANOĞLU 1998-2002, Dz. Tbp. Yzb. Sibel CAN 1998-2002, Tbp. Kd. Bnb. Hamdi KANDİLCİOĞLU 1999-2003, Tbp. Yzb. Ali Fuat BAYKIZ 1999-2003, Tbp. Yzb. Hakan BALIBEY 1999-2003, Tbp. Atğm. Özgür Öner

Halen Görev Yapan Hekimler:

Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Mesut ÇETİN 1990-, Doç. Dr. Servet EBRİNÇ 1997-, Doç. Dr. Cengiz BAŞOĞLU 2000-, Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ 2003-, Tbp. Ütğm. Hüseyin GÜNAY 2002, Tbp. Ütğm. Berk Murat ERGÜN 2002-, J. Tbp. Ütğm. Taner ÖZNUR 2002-, Hv. Tbp. Ütğm. M. Sami İYİSOY 2002-, Tbp. Ütğm. Aytekin ŞAHAN 2003-, Tbp. Ütğm. Cengiz GÜNEŞ 2003, Hv. Tbp. Ütğm. Mehmet OĞUZ 2004-, J. Tbp. Ütğm. Onur NOYAN 2004-, Tbp. Atğm. Burak Baykara 2004-,

1990-1998 yılları arasında dört kere Psikofarmakolojide Yenilikler I,II,II ve IV Uluslararası Katılımlı Sempozyumları GATA Haydarpaşa Psikiyatri Servisi tarafından düzenlemiştir. Yine 1990 yılından bu yana düzenli olarak yayınlanan Klinik Psikofarmakoloji Bülteni'nin editörlüğünü Prof. Dr. Mesut Çetin, yayın

kurulu üyeliklerini de Doç. Dr. Servet Ebrinç, Doç. Dr. Cengiz Başoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar Semiz üstlenmiştir. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 3500 tirajıyla alanında Türkiye'nin en yüksek tirajlı tıbbî dergisi olup, Türkiye'nin dört bir yanında görevli psikiyatri, nöroloji uzmannlarıyla, üniversite kütüphanelerine ve farmakoloji kliniklerine ÜCRETSİZ ulaştırılmaktadır. Dünyanın en önemli 13 indeksinde ve TUBİTAK TIP DİZİNİ'nde indekslenmektedir.

GÜNÜMÜZDE PSİKİYATRİ HİZMETLERİNİN DURUMU

1984 yılında Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri bünyesinde Ruh Sağlığı Daire Başkanlığı'nı kurarak, 1986 yılından itibaren etkin olarak çalışmaya başlamıştır. Son yıllarda büyük atılımlar yaparak, ruh sağlığı ve hastalıkları dalında ülkemizin uzman hekim gereksinimini büyük ölçüde karşılayan Bakırköy Hastahanesi başta olmak üzere, Manisa, Adana, Elazığ ve Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastahanelerinin olduğu yöreler ve İç Anadolu Bölgesi ile Türkiye'de Ruh Sağlığı hizmetini toplam altı bölgeye ayırmıştır. Sağlık Bakanlığı bünyesinde Bakırköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastahanesi dışında, 49 devlet hastahanesinde hospitalizasyon için gerekli donanımları bulunan klinikleri tam olmasa da ruh hekimleri mevcuttur, bunlardan yine iki tanesi (İzmir Devlet Hastahanesi ve Ankara Numune Hastahanesi) modern ruh sağlığı hizmetlerini gelişmiş bir biçimde sürdürmekte ve uzman hekim yetiştirmektedir. Bu kurumların yanı sıra 23 üniversiteye bağlı tıp fakültesinde psikiyatri bölümü bulunmaktadır, ancak bunların yaklaşık 10 tanesinin donatılmış ve eğitim yapabilecek düzeyde olduğu söylenebilir (23).

Psikiyatri ile ilgili olarak Sağlık Bakanlığı dışındaki en büyük sağlık örgütlenmesi Çalışma Bakanlığı bünyesindeki SSK hastahaneleri tarafından gerçekleştirilmektedir. SSK'nın birkaç hastahanesi dışında, hastahanelerinde tıpkı Sağlık Bakanlığına bağlı hastahaneler gibi psikiyatri kliniği bulunmamakta, ruh sağlığı hizmetleri çeşitli hastahanelerdeki psikiyatri uzmanların tarafından sağlanmaya çalışılmaktadır. SSK'nın ayrıca İstanbul Erenköy ve Ordu Ünye'de iki adet özel dal psikiyatri hastahanesi mevcuttur.Ayrıca dört adet özel dal hastahanesinde de psikiyatri hizmeti verilmektedir (23).

Başlangıçtan 2003 yılına kadar Ulusal Nöro-Psikiyatri ve Psikiyatri kongreleri, düzenleyicileri ve kongrelerin yapıldığı yerler Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Başlangıçtan 2004 yılına kadar Ulusal Nöro_Psikiyatri ve Psikiyatri kongreleri, düzenleyicileri ve kongrelerin yapıldığı yerler gösterilmiştir.

NO	Kongre Adı	Düzenleyen	Kongre Başkanı	Tarih ve Yer
1.	Türk Nöropsikiyatri Cemiyeti ve Türkiye Akıl Hıfzısıhhası Cemiyeti Ortak Bilimsel Kongresi	Türk Nöropsikiyatri Cemiyeti ve Türkiye Akıl Hıfzıssıhhası Cemiyeti	Ord Prof.Dr. İhsan Şükrü Aksel	23-25 Eylül 1964 Ankara
2.	Türk Nöropsikiyatri Cemiyeti ve Türkiye Akıl Hıfzısıhhası Cemiyeti Ortak Bilimsel Kongresi	Türk Nöropsikiyatri Cemiyeti ve Türkiye Akıl Hıfzıssıhhası Cemiyeti	Ord Prof.Dr. İhsan Şükrü Aksel	29 Eylül-1 Ekim 1966 İzmir
3.	Türk Nöropsikiyatri Cemiyeti ve Türkiye Akıl Hıfzısıhhası Cemiyeti Ortak Bilimsel Kongresi	Türk Nöropsikiyatri Cemiyeti ve Türkiye Akıl Hıfzıssıhhası Cemiyeti	Ord.Prof.Dr.İhsan Şükrü Aksel	27-30 Eylül 1967 Tarabya-İstanbul
4.	Nöropsikiyatri Kongresi	Türk Nöropsikiyatri Cemiyeti, Türkiye Akıl Hıfzıssıhhası Cemiyeti, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği	Prof.Dr.Rasim Adasal	l 9-12 Ekim 1968 Ankara
5.	Milli Nöropsikiyatri Kongresi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	Prof. Dr. Bedriye Kot	24-27 Eylül 1969 İzmir
6.	Milli Nöropsikiyatri Kongresi	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	Ord Prof.Dr. İhsan Şükrü Aksel	6-10 Ekim 1970 İstanbul
7.	Milli Nöropsikiyatri Kongresi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	Prof.Dr.Doğan Karan	27 Eylül-2 Ekim 1971 TSE, Ankara
8.	Milli Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	Prof.Dr.Turan Örnek	25-30 Eylül 1972 Marmaris-Muğla
9.	Milli Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türk Nöropsikiyatri Derneği	Prof. Dr. Coşkun Özdemir	24-29 Eylül 1973 İstanbul
10.	Milli Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	Prof.Dr.Doğan Karan	16-19 Eylül 1974 Ankara
11.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	Prof.Dr.Dr.Selçuk Tuncer	8-11 Ekim 1975 İzmir
12.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	Prof.Dr. Günsel Koptagel İlal	4-8 Ekim 1976 İ İstanbul
13.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği	Prof. Dr. Orhan Öztürk	11-21 Ekim 1977 Ankara
14.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Türkiye Akıl Sağlığı Derneği İzmir Şubesi ve Ege Nöropsikiyatri Derneği	Prof.Dr.Turan Örnek	8-12 Ekim 1978 Magosa, Kıbrıs Türk Federe Devleti
15.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	Prof. Dr. Nedim Zembilci	18-21 Eylül 1979 İstanbul
16.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Kliniğine Yardım Derneği	Prof.Dr.Adnan Güvener	6-10 Ekim 1980 Antalya-Side
17.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	Prof.Dr.Kamuran Kumral	12-16 Ekim 1981 Atatürk Kültür Merkezi İzmir
18.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	İstanbul Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, Türk Nöropsikiyatri Derneği	Prof.Dr.Burhanettin Noyan	6-10 Eylül 1982 Taksim-İstanbul

NO	Kongre Adı	Düzenleyen	Kongre Başkanı	Tarih ve Yer
19.	Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Kongresi	Hacettepe Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	Prof.Dr.Turgut Zileli	8-11 Ekim 1983 Ankara
20.	Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Kongresi	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	Prof. Dr. Nihat Balkır	22-25 Eylül 1984 Çelikpalas Oteli Bursa
21.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Çukurova Üniversitesi Tıp Fak Psikiyatri Anabilim Dalı	Doç. Dr. Mehmet Ünal	7-13 Ekim 1985 Adana - Mersin
22.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	Prof.Dr.Turan Örnek	29 Ekim-1Kasım 1986 Lidya Oteli Marmaris-Muğla
23.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastahanesi	Dr.Yıldırım Aktuna	14-18 Eylül 1987 Atatürk Kültür Merk. İstanbul
24.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Gülhane Askeri Tıp Akademisi	Prof.Dr.Kemal Aydınalp	19-23 Eylül 1988 GATA / Ankara
25.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	Ankara Üniversitesi Tıp Fak Psikiyatri Anabilim Dalı	Prof.Dr.Coşkun Şarman	15-21 Ekim 1989 Mersin
26.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi	9 Eylül Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı	Prof.Dr.Doğan Karan	1-4 Kasım 1990 Balçova Kaplıcaları Termal Oteli-İzmir
27.	Ulusal Psikiyatrik Bilimler Kongresi	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı	Prof.Dr.Çetin Büyükberker	6-9 Eylül 1991 Dedeman Oteli Antalya
28.	Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği	Hacettepe Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,	Prof.Dr.Orhan Öztürk	27-30 Eylül 1992 Hacettepe/Ankara
29.	Ulusal Psikiyatri Kongresi	Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı	Prof.Dr.Bilgen Taneli	29 Eylül-4 Ekim 1993 Çelikpalas Oteli-Bursa
30.	Ulusal Psikiyatri Kongresi ve Türk Psikiyatrisinin Güncel Sorunları Uydu Sempozyumu Kayseri Psikiyatri Yardımlaşma Derneği	Erciyes Üniversitesi Tıp Fak.	Prof.Dr.Aslan Oğuz	9-14 Eylül 1994 Kayseri-Nevşehir
31.	Ulusal Psikiyatri Kongresi	İstanbul Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Türk Nöropsikiyatri Derneği	Prof.Dr.Özcan Köknel	27-30 Eylül 1995 Askeri Müze Kültür Sitesi Harbiye- İstanbul
32.	Ulusal Psikiyatri Kongresi	Gülhane Askeri Tıp Akademisi Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikiyatri Derneği	Prof.Dr. Salih Battal	25-28 Eylül 1996 GATA- Ankara
33.	Ulusal Psikiyatri Kongresi	Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastahanesi, Psikiyatri Derneği	Doç.Dr.Arif Verimli	1-4 Ekim 1997 Dedeman Oteli Antalya
34.	Ulusal Psikiyatri Kongresi ve Uluslararası Uydu Sempozyum "Dünyada Kültür ve Tanı"	Psikiyatri Derneği İzmir Şubesi Dünya Psikiyatri Birliği, Türkiye Psikiyatri Derneği	Prof.Dr.Savaş Kültür	29 Eylül-3 Ekim 1998 Altın Yunus Çeşme- İzmir
35.	Ulusal Psikiyatri Kongresi	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Karadeniz Ruh Sağlığı Derneği, Türkiye Psikiyatri Derneği	Prof.Dr.Nafiz Uluutku	6-12 Eylül 1999 Trabzon

NO	Kongre Adı	Düzenleyen	Kongre Başkanı	Tarih ve Yer
36.	Ulusal Psikiyatri Kongresi	Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Türkiye Psikiyatri Derneği Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği	Prof.Dr.Işık Sayıl	3-7 Ekim 2000 Belek-Antalya
37.	Ulusal Psikiyatri Kongresi	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Türkiye Psikiyatri Derneği	Prof.Dr. Şahika Yüksel	9-14 Eylül 2001 İstanbul
38.	Ulusal Psikiyatri Kongresi	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Türkiye Psikiyatri Derneği	Prof.Dr.İlkin İçelli	22-27 Ekim 2002 Marmaris
39.	Ulusal Psikiyatri Kongresi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Türkiye Psikiyatri Derneği	Prof.Dr. M. Emin Önder	14-18 Ekim 2003 Antalya
40.	Ulusal Psikiyatri Kongresi	Ege Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Türkiye Psikiyatri Derneği	Prof. Dr. Hayriye Elbi	27 Eylül--03 Ekim 2004 Kuşadası

ÜLKEMİZDE PSİKOFARMAKOLOJİNİN TARİHÇESİ:

Ülkemizde psikotrop ilaçlarla yapılan tedaviden alınan sonuçlar ilk olarak 1954 yılında "Acta Neuro-Psycihatrica"nın Ocak sayısında "Psikiyatrik Sendromlarda Nöroleptiklerle Tedavi" adı altında yayınlanmıştır. DAĞYOLU, NOYAN, ÖZAYDIN, BEYGO ve ÖZEK bu çalışmada, klinikte yatan üç hastaya uyguladıkları klorpromazinle elde ettikleri sonuçları bildirmişlerdir.

Aynı yıl içinde, AKSEL Türk Tıp Cemiyeti'nde verdiği bir konferansta klinikte yatan 21 vakada klorpromazinle yapılan hibernasyonun etkilerini bildirmiş, tedavi sonuçlarını, Türk Tıp Cemiyeti mecmuasında yayınlamıştır.
Aynı yıl, ADASAL, psikoz ve psikonevroz vakalarında klorpromazinle yapılan hibernasyondan alınan sonuçları yayınlamıştır.

AKTİN, 1954 yılında Tıp Dünyası'nın Ekim sayısında LEHMANN ve HANRAHAN'ın, klorpromazinle ilgili uzun bir yazısının çevirisini yayınlamıştır.

Böylece, 1952 yılında Avrupa'da tedavi alanına giren klorpromazin, 1954 yılında ülkemizde gerek klinik uygulamalarla, gerek ilaca ilişkin bildiri, konferans ve yayınlarla tanınmaya başlamıştır.

1957 yılında, tedavi alanına giren imipraminle ülkemizde ilk klinik araştırma aynı yıl içinde ÖZCAN, KÖKNEL, GÖRGÜN tarafından yapılmış, sonuçlar 1958 yılı Ekim ayında Türk Nöro-Psikiyatri Kongresinde bildirilmiştir.

Trankilizan ilaçların klinik uygulamalarına, yaklaşık olarak diğer ülkelerle aynı zamanda başlanmış, ancak bunlara ilişkin ilk araştırma, 1958 yılında, URGANCIOĞLU'nun meprobamatla yaptığı uzmanlık çalışması olmuştur.

1961 yılında, TÜKEL, benzodiazepinlerin psikonevroz ve epilepsi vakaları üzerindeki etkisini incelemiş ve sonuçları aynı yıl Tıp Dünyası'nda yayınlamıştır.

Ülkemizde psikotrop ilaçların farmakolojisi, klinik etkileri ve etki biçimlerine ilişkin ilk kitap, 1965 yılında, KÖKNEL tarafından "Psikiyatride İlaçla Tedavi" adı altında yayınlanmış bu alanda dünyada yayınlanan ilk on kitap arasında yer almıştır (26).

Daha sonraki yıllarda yine Özcan Köknel Klinik Psikofarmakoloji (1981); Sunar Birsöz ve Atilla Turgay Psikiyatride İlaç Tedavisi (1988); Işık Tuğlular Psikiyatride İlaç Kullanımı (1991), editörler Nevzat Tarhan, M.Emin Ceylan ve Mesut Çetin Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-I (Uluslararası Katılımlı) Sempozyum Kitabı(1990); editörler Mesut Çetin, M. Yücel Ağargün ve Servet Ebrinç Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler -IV (Uluslararası Katılımlı) Sempozyum Kitabı (1998), Nevzat Yüksel Psikofarmakoloji (2003) ve İ. Tayfun Uzbay Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri (2004) kitapları ile Psikofarmakoloji alanındaki Türkçe telif eserleri vermişlerdir.

1990 yılından itibaren Türkiye’de psikiyatri alanında Yeni Symposium ve Nöropsikiyatri Arşivi dergilerini takiben gerçek anlamda hakmeli dergilerin ilki olarak Orhan Öztürk ve arkadaşlarının öncülüğünde Türk Psikiyatri Dergisi ve psikofarmakoloji alanında Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1990-1996 arası Mesut Çetin, M. Emin Ceylan ve Nevzat Tarhan’ın editörlüğünde ve 1996’dan itibaren Mesut Çetin’in editörlüğünde yayınlanmaya başlanmıştır.

Halen Klinik Psikofarmakoloji Bülteni (ISSN: hard copy: 1017-7933 ve electronic edition: 1302-9657), GATA Haydarpaşa Hastahanesi Psikiyatri Kliniği önderliğinde yayınlanan, Türkiye’den ve yurtdışından bir çok değerli bilim adamının danışma ve yayın kurulunda yer aldığı başta psikofarmakoloji olmak üzere biyolojik psikiyatri ve bu konuyla ilgili birçok konuda başta araştırma yazıları olmak üzere, gözden geçirme yazıları ve olgu sunumları yayınlayan bilimsel hakemli bir dergidir.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni internet olanaklarından azami yararlanarak tüm yazışmalarını e-maillerle gerçekleştirmekte böylelikle dergiye ulaşan yazılar bir

ay gibi kısa bir zamanda hakem değerlendirmesinden geçirilerek, üç ay içerisinde de yayınlanarak güncelliğini yitirmemektedir.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni'in tirajı 3500 adet olup, bunun 2500 adedi Türkiye'deki tüm psikiyatr, nörolog ve farmakologlara ve geri kalanından 500 adedi de tüm yurtiçi ve dışı kütüphanelere ÜCRETSİZ OLARAK ve düzenli bir şekilde ulaştırılmaktadır. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni web sitesinde (www.pskifarmakoloji.org) dergi yazılarının tümü yine ÜCRETSİZ OLARAK ve tam metin halinde verilmektedir.

1992 yılında yine psikiyatri,psikoloji ve psikofarmakoloji alanında 3P Dergisi M. Emin Önder editörlüğünde yayın hayatına başlamıştır.

Yine Psikofarmakoloji alanında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastahanesi Psikiyatri Kliniği'nin düzenlediği Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler I (Uluslararası Katılımlı) Sempozyum (I, II, III ve IV) 1990-1998 tarihleri arasında İstanbul'da gerçekleştirilmiştir. Bu alanda İsmail Hakkı Ayhan'ın 1991'de Güllük'te düzenlediği Current Aspects of Clinical Psychopharmacology sempozyumu da zikredilmeğe değer bir toplantı olmuştur.

Yine İsmail Hakkı Ayhan'ın NANTES Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakülresi Farmakoloji AD'nın ortaklaşa Kuşadası'nda 1996'da gerçekleştirdikleri Psikofarmakoloji Aratırmacı Kursu da Türk Psikofarmakoloji tarihinde oldukça önemli bir kilometre taşı olmuştur.

ŞİZOFRENİ VE ŞİZOFRENİ FARMAKOTERAPİSİNİN TARİHÇESİ

Şizofreni insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olduğundan kimsenin kuşkusunun olmadığını sanıyorum. İlk olarak 1860 yılında, Morel tarafından "Dementia Praecox" terimi kullanılmıştır. 1863'de Karl Ludwig, Kahlbaum "Paraphrenia Hebetica" terimini kullanmış; 1871'de Ewald Hecker, "Hebephrenie" terimini ileri sürmüştür. Stransky 1909'da, intrapsişik ataksi kavramı içinde dementia praecoxun entellektüel ve iradesel fonksiyonlarda koordinasyon kaybı ile ilişkili olduğunu ortaya atmıştır.

Kraepelin "dementia precox" olarak tanımladığı hastalığın; kişide bilinç, afekt ve irade alanında tam bir yıkıma neden olduğunu bildirmiştir. Ona göre hastalık, her alanda tam bir yıkıma neden olacak şekilde kronik bir gidiş göstermektedir.

Kraepelin bundan 108 yıl önce (1896) dementia praecox'u katatonik, hebefrenik ve

paranoid hastalar olmak üzere üçe ayırmıştı. Bu ayrım az çok bugün de geçerlidir. Yine Kraepelin'e göre dementia praecox, organik etmenlere bağlı olarak ortaya çıkmakta ve psikolojik belirtiler organik değişikliklere sekonder olarak bulunmaktaydı. 1919 yılında yazdığı "Dementia Praecox ve Parafreni" isimli kitabında 2 temel patolojiyi tanımlamıştır. Bu patolojiler emosyonel aktivitelerde zayıflama, intrapsişik dengenin ve koordinasyonun bozulmasıdır. Ayrıca yazdığı Klasik Psikiyatri Temel Kitabı'nda, bu hastalığın "tüm delilikler içinde en yaygını" olduğunu söylemiştir. Bu hastaların defalarca hastahaneye yatmak zorunda kaldıklarını ve hastalığın bilinmezlerle dolu olduğunu ifade etmiştir.

Bleuler, şizofreninin bugünkü anlamıyla tanımının yapılmasındaki ikinci önemli kişidir. Zürih'te bir psikiyatri profesörü olan Bleuler de şizofreni terimini ilk kullanan kişilerdendir. "Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu" isimli çalışmasında şizofreninin organik bir etyolojiye dayandığını kabul etmekle beraber, bu organik temele Kraepelin kadar önem atfetmez. Bleuler'e göre şizofrenide temel problem, çağrışımların bozulmasıdır. Hezeyan ve hallüsinasyonlar da bu çağrışım bozukluğuna ikincil olarak ortaya çıkarlar. Dementia Praecox; demansın karakteristiklerini taşımaz ve gerçek patoloji düşünce sürecindeki çağrışım kaybıdır. 1911'de bu hastalık için schisis: Yarılma phrenia: akıl = şizofreni, yani "aklın yarılması" terimini ilk ortaya atan kişi de odur. Primer ve sekonder şizofreni semptomlarını açıklamıştır. Şizofrenide '4A BELİRTİSİ' diye adlandırdığı şizofreninin dört temel semptomunu [*otizm (autism), ambivalans, çağrışım (association) çözüklüğü, duygulanım(affect)'da sığlık*] olarak tanımlamıştır (15).

Bilindiği gibi, tüm dünyada, istisnasız hemen her toplumda, her ırkta ve her iki cinsiyetteki insanlarda da eşit olmak üzere, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini şizofrenili hastalar oluşturmaktadır. Bu hastaların %70'i ilaç tedavisine ve psikososyal tedaviye cevap vermektedirler.



Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan biyolojik tedavi yöntemleri çok eskilere dayanmaktadır. Bunlardan en bilinenlerinden ilki Morean'ın 1845'de Haşiş entoksikasyonu ile delilik modeli oluşturmasıdır. 1917'de Julius Wagner-Jouregg malarya toksini ile sifilizi tedavi etti. Sonraları 1938 yılında elektrokonvulsif terapi (EKT)'yi Ugo Cerletti ve Lucio Bini tarafından ilk defa kullanıldı. İnsulin koma tedavisi Manfred Sakel tarafından geliştirildi: Psikocerrahiyi ANTONIO CAETANO DE ABREU FREIRE EGAS MONIZ ilk kez tanıttı ve Nobel ödülünü kazandı!!.

1949'da Avustralya'lı psikiyatrist John Cade manik eksitasyonun tedavisinde lityumu kullandı (Eskalith). Paris'te 1950'de Paul Charpentier Rhone-Poulenc Laboratuvarlarında klorpromazini sentezlediğinde hafif antihistaminik ve belirgin sedasyon yapıcı bir ajan olarak tanıttı. Henri Laborit adındaki bir cerrah ise klorpromazini hastaların preoperatif kaygılarını azaltmak ve ameliyat sonrası oluşan şoktan korumak üzere kullandı. Henri Laborit, içlerinde Jean Delay ve Pierre Deniker'in de bulunduğu psikiyatristlere, klorpromazinin mani ve şizofreni hastalarında kullanılmasını kabul ettirdi. 1952'de Jean Delay ve Pierre Deniker klorpromazinin mani ve şizofreni tedavisinde etkili olduğunu yayınladılar. Klorpromazinin psikozların tedavilerinde etkili olduğunun bulunduğu 1952 yılı modern psikofarmakoloji çağının başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Çok geçmeden bu ilacın yan etkileri de gözlenmeye başlandı. Nitekim, 1953'de klorpromazinin parkinsonien belirtilere neden olduğu bildirildi. Daha sonraki yıllarda inatçı (persistent) diskinezi, adı altında sonradan tardif diskinezi adı verilen bir sendrom tanımlandı. Klorpromazinden sonra diğer perfenazin (Trilafon) ve flufenazine (Prolixin)'ini de içeren diğer fenotiyazinler bulundu. İlk etkili butirofenon, haloperidol (Haldol), 1958'de Belçika'lı Paul Janssen tarafından bulundu. İlk tiyoksantin 1958'de P.V. Peterson ve arkadaşları tarafından sentezlendi. İlk uzun etkili antipsikotik, flufenazin enanthate 1960'ların başında yapıldı.

Ancak bu ilaçların etki mekanizmaları bilinemiyordu. Çalışmalar ampirik düzeyde idi. 1970'lerde radyoligand bağlama metotları ile nörotransmitterler, yeni psikoaktif ilaçlar ve reseptörlerin bulunması, ve bunların etkileşimleri gözler önüne serilmiştir. Bu çalışmalar psikozların ve özellikle şizofreninin tek bir hastalık olmadığını; birden çok reseptörü, beyin bölgesini ve nörotransmitteri ilgilendiren "spektrum bir hastalık", "bir sendrom" olduğu kanaatlerini güçlendirmiştir(6-14).

İmipramin (Tofranil), fenotiyazin-antipsikotiklere kimyasal yapı olarak benzeyen ilk trisiklik ilaç olarak Thomas Kuhn 1957'de tarafından bulundu ve depresyon tedavisinde kullanıldı. 1958'de Nathan Kline monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOI)'nin depresyonda faydalı olduğunu yayınladı.1960'da klordiazepoksid (Librium) antianksiyete ajan olarak Richard Sternbach tarafından Roche laboratuarlarında bulundu. Antipsikotiklerden klorpromazinin, psikoz tedavisinde; trislik antidepresanlar (TSA) imipraminin arkasından MAOI'leri tranilsipramin (Parmate) depresyon tedavisinde, Lityum mani tedavisinde ve benzodiazepinler (Bzs) olduğu kadar barbituratlar da anksiyete ve insomnia tedavisinde kullanıldı. Sonradan çıkan çok sayıda SSRI ilacı depresyon tedavisinin yanında klomipraminin (Anafranil) yerine obsesif

kompulsif bozukluk tedavisinde faydalı olduğu J Lopez Ibor 1971'de buldu. Sonradan sosyal fobi, panik bozukluk,yeme bozuklukları tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Bu arada nörofizyolojideki gelişmeler şizofrenide dopamin hipotezinin; mizaç bozukluklarında da biyojen amin hipotezi'nin gelişmesine yol açtı.

1980'den sonra antikonvulsanlar özellikle karbamazepin (Tegretol) Okuma tarafından ve Valproat (Depakin) bipolar I bozuklukların tedavisinde etkin olarak kullanılmaya başladı. 1986'da Buspiron anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılmaya başlandı. 1988'de ilk kez ABD de kullanılmaya başlayan fluoksetin ile 'serotonin spesifik reuptake inhibitörleri (SSRIs) çığırı' açıldı. MAOI'lerinden antihipertansifleri 'sempatomimetik fırtına' yapıcı yan etkileri ortadan kaldırılmış, diyet gerektirmeyen reversibl (RIMAs) tipler geliştirildi moklobemid (Aurorix) gibi (1989). Atipik nöroleptiklerin ilki klozapin (Leponex)'in bulunuşu bir hayli eski (1958) olmasına rağmen agranülasitoz riskinden dolayı gecikmeli olarak 1988'de Kane ve arkadaşlarını önerisiyle ve 1989'da FDA'nin onayı ile tedaviye dirençli şizofrenide yeniden etkin bir şekilde kullanılmaya başlandı ve 1990'ların ikinci yarısından sonra yeni endikasyonlar (dirençli duygu durumu bozuklukları, OKB ve tardif diskinezi v.b.) da buna eklenmek suretiyle, ve bütün yan etkilerine karşın tüm dünyada adeta yeniden keşfedilerek yaygın bir şekilde kullanılmaya başladı. Bunun yanında klozapinden daha emniyetli atipik nöroleptik ilaçlar olan melperon (Buronon) ve serotonin dopamin antagonistleri risperidon (Risperdal), olanzapin (Zyprexia), ketiapin (Seroquel),amisulprid (Solian), ziprasidon (Zeldox), sertindol (Serdolect) v.b. kullanıma girdi. Aripiprazol (Abilify) ise 2003 başlarında ABD'de piyasaya verildi. Alzheimer Tipi demans tedavisinde tacrin (Cognex) in ağır karaciğer hasarı yapmasından sonra daha emniyetli donopezil (Aricept), rivastigmin (Exelon), Memantin (Ebixa) ve Galantamin (Remnyl) geliştirildi. Yine son zamanlarda dört yeni sınıf antidepresan tedaviye girdi, venlafaksin (Efexor)'un yanında, yakında piyasaya çıkması beklenilen duloksetin de yine venlafaksin gibi bir serotonerjik ve norepinefrinerjik yönden de etkili ajandır. Çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde nonstimülan yeni ilaçlardan atomoxetine ve alprozolam'ın uzun etkili formu, ABD'de piyasaya verildi. Bazı ilaçların ağızda hemen eriyen formları (Remeron, Zyprexa, Ativan) ile paranteral formları geliştirildi (Zeldox ve Zyprexa). Yeni antipsikotiklerin en büyük eksikliği olan depo formlar (Risperdal Consta) geliştirildi. Bütün bu gelişmeler ruhsal bozuklukların tedavisi alanındaki umutlarımızı daha da artırmaktadır (11).

Psikofarmakoloji, klinik tıpta araştırma ve gelişmenin en aktif alanıdır. Her

geçen gün yeni bir psikoaktif ilacın keşfi bu alanı daha da önemli hale getirmiştir. Bu günün ruh hekimi hem iyi bir doktor-hasta ilişkisi, iyi bir empati kurup ve iyi bir klinik gözlem yaparken, bir yönden de iyi bir farmakolog kadar ilaç etki yan etki ve ilaç etkileşimilerini bilmek zorundadır.

Görüldüğü gibi, 1960'dan 1980 sonlarına kadar, farmakolojik ajanlar alanında küçük ilerlemeler kaydedilirken, son yıllarda bu alanda bir patlama yaşanmakta , her gün yeni bir ilaç bulunup, tedaviye girmektedir. Tıbbın başka alanında bu denli bir gelişmeye zor rastlanabilir. İşte bu yüzden de iyi bir ruh hekimi aynı zamanda iyi bir farmakolojik bilgi birikimine sahip olmalıdır. Çünkü, bir psikiyatrik bozukluk için bir ilaç yazılırken sadece bir reçete yazılmıyor; aynı zamanda o hastanın tüm vücut fonksiyonlarını, mental işlevlerini, ailesel ilişkilerini, iş ve meslek işlevlerini etkileyen ve/veya varsa başka bedensel hastalıklarını etkileyen veya o bozukluklarda kullanılan ilaçlarla etkileşen bir ajan o kişiye verilmektedir.

Nöroleptik ve Atipiklik Kavramları:

Yukarıda da geçtiği üzere, 1950'de Paul Charpentier klorpromazini anestezik ajanlara yardımcı olmak üzere kullandı. Daha sonra Paraire ve Sigwald, John Delay ve Pierre Deniker ve Heinz Lehmann ve Hanrakan klorpromazin'in ajitasyon ve psikoz tedavisinde etkili olduğunu buldular.1958'de ABD de Belçika'lı Paul Janssen haloperidolü buldu. Başlangıçta klorpromazin ve benzeri ilaçlara 'nöroleptik' ismi verildi. 'Neuron' ve 'lepsis' kelimelerinin birleşimden türetilen ve sinir sistemini tutan, hareketsiz hale getiren anlamındaki nöroleptik deyimi uzun süre kullanıldı (11).

Klorpromazin ve benzeri ilaçlar, bazı deney hayvanlarında (sıçan ve farelerde) katalepsi, spontan ve apomorfin ile indüklenen lokomotor aktivitede inhibisyon ile streotipik davranışın, tırmanma davranışının ve köpeklerde kusmanın inhibisyonu gibi 'nöroleptiklere özgü belirtiler' olarak adlandırılan belirtiler oluşturmaktadırlar.

Klorpromazin ve benzeri ilaçların bu etkileri nöroleptiklere özgü etkiler olarak kabul edildiğinden, yeni geliştirilen bir ilaç deney hayvanlarında bu belirtilere yol açmadığı takdirde, bu ilacın nöroleptik olmadığına yargısına varılırdı. Örneğin, ilk 'atipik' antipsikotik klozapin 1960 yılında kullanıma girdiğinde yukarıda saydığımız 'nöroleptiklere özgü belirtiler' meydana getirmediğinden, ilk başlarda bir antipsikotik olamayacağı kanıları yaygındı. İşte bu yüzden klozapin 'anomalili' veya 'atipik' bir nöroleptik olarak adlandırıldı (11).

Klorpromazin ve benzeri ilaçların, sonradan sentezlenen klozapin ve takipçisi ilaçlardan ayırt edilmeleri amacıyla “klasik = tipik = konvansiyonel = birinci kuşak antipsikotikler” olarak adlandırılmışlardır.

1960’da klozapinin tedaviye girmesinden sonra ‘atipik antipsikotik’ kavramı gelişmeye başladı ancak, 1974’de Finlandiya’da klozapinin en korkulan yan etkisi olan agranülositoz sonucu 8 hastanın ölmesi, bir anda bu ilaçları ikinci plana itti ve bir süre daha “klasik= tipik veya=birinci kuşak antipsikotikler” ler tahtlarını korudular. Klozapin benzeri atipik antipsikotik ilaçların doksanlı yılların son yarısından itibaren giderek daha fazla kullanılmaya başlamasıyla ve bu ilaçları kullanan hastalarda ‘nöroleptiklere özgü belirtiler’ gözlenmeyince ‘nöroleptik’ terimi terk edilerek, yerini ‘antipsikotik’ deyimine bırakmıştır.

Birinci kuşak antipsikotiklerin dopamin-2 (D_2) reseptörlerini limbik sistemde A10 tüm nöronlarını bloke etmeleri prolaktin salgısını artırmakta ve striatumda A9 nöronlarını bloke etmeleri ise geç diskinezi (TD)’yi de içeren EPS’e yol açmaktadır. Birinci kuşak antipsikotikler beyinde straital A9 nöronları ve limbik her ikisini de bloke etmekteyken; ikinci kuşak antipsikotik ilaçların çoğunun ortak özelliği seçici olarak sadece limbik bölgelerdeki A10 nöronlarındaki D_2’i bloke etmeleridir. Ayrıca bu ilaçlar serotonin 2A ($5\text{-}HT_{2A}$) reseptörlerini de bloke etmektedirler, bu yüzden bu ilaçlara ‘serotonin-dopamin antagonist (SDA)’leri de denmiştir .

Aripiprazol, sulprid ve amisulprid’in de içinde bulunduğu ilaçlar ise, yüksek D_2 reseptörü antagonisti etkilerine karşılık, orta derecede D_3 blokajı yaparlar. Presinaptik dopamin otoreseptörlerine parsiyel agonist; postsinaptik D_2 antagonisti etkilerinden dolayı bifazik etki ettikleri, dolayısıyla limbik bölgede dopamin miktarını azaltarak; striatal bölgede ise dopamin miktarını artırarak şizofreninin negatif belirtileri ve depresyon üzerine etkili oldukları saptandığından; bu ilaçlar bazı yazarlar tarafından ‘dopamine stabilizers = dopamin dengeleyicileri = üçüncü kuşak antipsikotikler’ olarak da sınıflandırılmışlardır (16).

Bu yeni antipsikotikler: kimyasal yapı olarak multipl reseptörlerle etkileşime girenler: ‘klozapine benzeyen ilaçlar’ (olanzapin, zotepin ve ketiapin) ile; diğerleri kimyasal yapı olarak $5\text{-}HT_2$ reseptörleri için baskın bir seçiciliğe sahip olanlar: ’klozapine benzemeyen ilaçlar’ (risperidon, ziprasidon, sertindol, amisulprid v.b.) olarak da iki gruba ayrılabilmektedir. Bu ilaçlar, ‘atipik = yeni = 2. ve 3. kuşak antipsikotikler’ v.b değişik zamanlarda değişik isimlerle adlandırıldılar. Bu ilaçların ortak özelliği, tipik antipsikotiklerden daha az EPS

yan etkilerine sahip olmaları, depresif duygudurumu, bilişsel işlevleri bozmamaları, ve bazılarının (amisulprid ve aripiprazol gibi) negatif belirtiler üzerine de etkili olmalarıdır. Biyolojik psikiyatri ve psikofarmakoloji tarihinde 1845'den günümüze kadar olan olayların kronolojik dökümü tablo-2'de ayrıntılı olarak listelenmiştir.

Tablo 2: Psikofarmakoloji Tarihinde Bazı Önemli Kilometre Taşları

1845- Haşiş entoksikasyonu ile delilik modeli oluşturuldu (Morean)
1869- Melankoli ve mani tedavisinde klorolhidrat denendi.
1875- Psikiyatride kokain tedavi edici olarak denendi (Freud).
1882- Paraldehit bulundu.
1892- Normallerde paraldehit, morfin, alkol ve eter araştırmaları yapıldı (Kraepelin)
1903- Barbitüratlar bulundu.
1922- Barbiturata bağlı koma tedavisi (Jaboe Klaes)
1927- Şizofrenide insülin koma tedavisi
1931- Rezerpin (Rawolfia serpentina) (sen ve Bose) bulundu ve
1934- İnsülin koma tedavisi (Sakel)
1934- Pentylenetetrazol' le konvülsiyonlar (Ladislas von Meduna)
1938- EKT (Ugo Lerletti ve Lucio Bini)
1940- Antikonvulsan olarak phenytoin bulundu (Traen Putnam)
1943- LSD sentezlendi (Albert Hofman)
1949- Lityum denendi (Cade)
1952- Klorpromazin şizofreni tedavisinde kullanıldı (Delay ve Deniker),
1954- Benzodiazepinler (Sternbach)
1955- 1958 Trisiklik antidepresanlar ve MAOI'leri bulundu.
1957- İmipramin bulundu (Kuhn)
1957- İproniyazid'in antidepresan özelliğinin keşfi (Crane ve Kline)
1959- Haloperidol'ün keşfi (Janssen)
1960- Klordiazepoksid bulundu.
1960- Klozapin şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde kullanılmaya başlandı (Sandoz),
1966- Valproat bipolar bozukluk tedavisinde kullanıldı (Lambert ve ark.),
1967- Klomipramin'in OKB'de kullanımı (Fernandez ve Lopez),
1971- Karbamazepin bipolar bozukluk tedavisinde kullanıldı (Takezaki ve Hanaoka),
1986- Buspiron anksiyete bozukluklarında kullanılmaya başlandı.
1988- Klozapin tedaviye dirençli şizofrenlerde kullanılmaya başlandı (Kane ve ark.)
1988- SSRI grubundan fluoksetin ilk defa depresyon tedavisinde kullanılmaya başlandı (Lilly)
1994- Risperidon şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde kullanılmaya başlandı (Jannssen),
1996- Olanzapin şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde kullanılmaya başlandı (Lilly),
1996-Amisulprid şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde kullanılmaya başlandı (Sanofi-Synthelabo),
1997- Quetiapine şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde kullanılmaya başlandı (Astra -Zeneca),
2001- Ziprasidon şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde kullanılmaya başlandı (Pfizer),
2002- Sertindol şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde kullanılmaya başlandı (Lundbeck),
2003- Aripiprazol şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde kullanılmaya başlanadı (Bristol Myers Squibb)

Kaynaklar:

1. Hunke S. Allahın Güneşi Avrupa'nın Üzerinde. Altın Kitaplar, İstanbul.
2. Karan D. Psikiyatrinin Tarihçesi, içinde Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Öztürk O. (ed), Meteksan Ltd. Şti. Ankara, 1981, s.1-22
3. Köknel Ö, Kötü Ruhtan Ruh Sağlığına. Alfa Yayınevi, İstanbul,1998.
4. Köknel Ö, Psikofarmakolojinin psikofarmakolojik araştırmaların tarihçesi, yayınlanmamış notlar (kişisel izniyle).
5. Köknel Ö, Modern psikofarmakolojinin ellinci yılında Türkiye'de ve Dünyada psikofarmakolojik araştırmaların tarihçesi, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 200;12:201-210
6. Bayülkem F. Türkiye'de Psikiyatri-nöroloji ve Nöroşirurji'nin Tarihi Gelişimi, İstanbul, 2002
7. Barnes TE, Kane MJ: Choosing between old and new anti-psychotics. Current Opinion in Psychiatry 1996, 9:41- 48.
8. Kane JM. Choosing Among Old and New Antipsychotics. J Clin Psychiatry 1996; 57:427-438.
9. Yüksel N: Psikofarmakoloji, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1998,s.58-122.
10. Berier A: Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri. Çeviren: Aydemir, Ö. Medikomat, Ankara, 1998.
11. Çetin M, Turgay A: Modern Psikofarmakolojinin Ellinci Yılında Klorpromazinden Günümüze Antipsikotik Tedavinin Dünü, Bugünü, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,200;12:211-226
12. Meltzer HY (ed): Novel Antipsychotic Drugs. New York, Raven, 1992.
13. Tuğlular I: Atipik Antipsikotikler ve Atipiklik Kavramı. Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu -I. Sempozyum Kitabı, Editörler: Ceylan M.E.; Tarhan N; Çetin M. Istanbul, 1991, s. 57-62.
14. Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of Psychiatry. Ninht edition. Lippincott Williams & Wilkins Co., Baltimore-New York, 2003
15. Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni. Cilt 1.2. baskı. İstanbul, 2002
16. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. Çev editörleri Taneli B, Taneli Y. FSF Martbaası, İstanbul, 2003,
17. Aksel İŞ: Türk Psikiyatri Tarihine Bakış. Nöro-Psikiyatri Arşivi, 8:181-184, 1978.
18. Ammar S: En Souvenir de la Medicine Arabe, Bascone-Musent, Tunis, 1965.
19. Baytop T: Eczacılığın Babası Bergamalı Galenos, Wyeth Kültür Dizisi, İstanbul, 1977.
20. Demircan A: Mısır Çarşısı Drogları, Sermet matbaası, İstanbul, 1975.
21. Gürkan Kİ: Türkiye'de Hekimliğin Batı'ya Dönüşü, Yenilik Basımevi, İstanbul 1967.
22. Unat EK: Tıp Dallarındaki İlerlemelerin Tarihi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, İstanbul, 1988.
23. Göka E, Ruh sağlığı hizmetlerinde organizasyon sorunları ve paradigma değişikliğine duyulan gereksinim-1 . Kişisel web sitesi (http://www.erolgoka.com/)
24. Kırbaş, D. Nörolojik Bilimler Vakfı web sitesi. (http://www. nobiva.org)
25. Gülhane Askeri Tıp Akademisi resmi web sitesi (http://www.gata.edu.tr/)
26. Köknel Ö, Önsöz, Ceylan ME editör. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni.Cilt 1.Kitabında.2. baskı. İstanbul, 2002
27. Tabîb İbn-i Şerif, Yâdigâr, Trankripsiyon ve yayına hazırlayanlar: Prof. Dr. Ayten Alyuntaş, M. Yahya Okutan, Doğan Koçer ve Mecit Yıldız 15. Yüzyıl Türkçe Tıp Kitabı, Yadigar-ı İbn-i Şerif; Yerküre Kitaplığı, İstanbul, 2004.

Bölüm 2

GENEL BİLGİLER

Prof. Dr. Mesut ÇETİN, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

ŞİZOFRENİNİN TARİHÇESİ

Şizofreni psikiyatrinin çok önemli bir hastalığıdır ve çok eski zamanlardan beri şizofrenik semptomlar ile ilgili bilgilere rastlanmaktadır. Ancak 19. Yüzyılda önyargılardan uzaklaşılmaya başlanmıştır. Yaklaşık olarak bir asırdır şizofreni hakkındaki bilgilerimiz giderek artmış ve bugün belli bir noktaya ulaşmıştır. Ulaşılan bu noktada, hastalığın az çok tedaviye dirençli, bir ömür boyu devam eden ve antipiskotik tedaviyle hastaların hastane dışında da yaşamlarını sürdürebildiği bir sendrom olduğunu biliyoruz.

Şizofren, ilk olarak 1860 yılında, Morel tarafından "Dementia Praecoce" terimi kullanılmıştır.1863'de Karl Ludwig, Kahlbaum "Paraphrenia Hebetica" terimini kullanmış; 1871'de Ewald Hecker, "Hebephrenie" terimini ileri sürmüştür. Stransky 1909'da, intrapsişik ataksi kavramı içinde dementia praecoxun entellektüel ve iradesel fonksiyonlarda koordinasyon kaybı ile ilişkili olduğunu ortaya atmıştır.

Emil Kraepelin:

Emil Kraepelin, Benedict A. Morel'in 'demence praecoce'sini bilişsel bozukluğu ve erken başlangıcı vurgulayan 'dementia precox'a çevirdi. Dementia precox'lu hastalar, sanrılar ve hezeyanlar uzun vadeli kötüleştiren bir yön ve ortak klinik belirtiler olarak tanımlandı. Kraepelin, alevli dönemlerinin dışında normal dönemleri de olan bipolar psikozdan bu hastaları ayırdı. Paranoyayla hastalarını hastaların inatçı perseküter sanrı ve detoriasyonunun olmamamasıyla ayırt etti. Kraepelin, hastaların %4'ünün tamamen, %13'ünün belirgin iyileştiğini belirtmiştir.

Kraepelin "dementia precox" olarak tanımladığı hastalığın; kişide bilinç, afekt ve irade alanında tam bir yıkıma neden olduğunu bildirmiştir. Ona göre hastalık, her alanda tam bir yıkıma neden olacak şekilde kronik bir gidiş göstermektedir. Kraepelin bundan 100 yıl önce (1896) dementia praecox'u katatonik, hebefrenik ve paranoid hastalar olmak üzere üçe ayırmıştı. Bu ayrım az çok bugün de geçerlidir. Yine Kraepelin'e göre dementia praecox, organik etmenlere bağlı olarak ortaya çıkmakta ve psikolojik belirtiler organik değişikliklere sekonder olarak bulunmaktadır. 1919 yılında yazdığı "Dementia Praecox ve Parafreni"

isimli kitabında 2 temel patolojiyi tanımlamıştır. Bu patolojiler emosyonel aktivitelerde zayıflama, intrapsişik dengenin ve koordinasyonun bozulmasıdır. Ayrıca yazdığı Klasik Psikiyatri Temel Kitabı'nda, bu hastalığın "tüm delilikler içinde en yaygını" olduğunu söylemiştir. Bu hastaların defalarca hastaneye yatmak zorunda kaldıklarını ve hastalığın bilinmezlerle dolu olduğunu ifade etmiştir.

Eugen Bleuler:

Eugen Bleuler, "şizofreni" terimini ilk defa dementia precox'un yerine literature getirmiştir. O bu terimi seçerken hastalarda gözlenen düşünce, duygu ve davranış arasındaki bölünmeyi (schisms) vurgulamak istemiştir.

Bleuler, Kraepelin'in düşüncesinden farklı olarak dementia precox'un, deteriorasyon yapıcı bir yönü olmadığını vurguladı. (DSM III) mental bozuklukları el kitabının üçüncü baskısından önce, şizofreninin oranı, (ABD'li psikiyatristler Bleuler'in prensiplerini izlediğiden) kadar Avrupa'dan (Avrupa'lı psikiyatristler Kraepelin'in prensiplerini izlediğiden) Birleşik Devletler'de iki kat fazla tanı konmaktaydı. DSM III'in yayınından sonra, Birleşik Devletler'de de şizofreninin tanısı, Kraepelin'in düşüncesine doğru yaklaştı. Şizofrenide Bleuler'in görüşü, yine de, deteriorasyon için uluslararası olarak kabul edildi.

Bleuler'in şizofreninin dört "A belirtisi" de önemlidir: çağrışımlarda (association) çözülme, affekt bozuklukları, autizm ve ambivalans. Bunlara ek olarak Kraepelin'in dementia precox'unda yer alan halüsinasyonlar ve sanrılar eklenmektedir. Bleuler, şizofreninin bugünkü anlamıyla tanımının yapılmasındaki ikinci önemli kişidir. Zürih'te bir psikiyatri profesörü olan Bleuler de şizofreni terimini ilk kullanan kişilerdendir. "Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu" isimli çalışmasında şizofreninin organik bir etyolojiye dayandığını kabul etmekle beraber, bu organik temele Kraepelin kadar önem atfetmez. Bleuler'e göre şizofrenide temel problem, çağrışımların bozulmasıdır. Hezeyan ve hallüsinasyonlar da bu çağrışım bozukluğuna ikincil olarak ortaya çıkarlar. Dementia Praecox; demansın karakteristiklerini taşımaz ve gerçek patoloji düşünce sürecindeki çağrışım kaybıdır. 1911'de bu hastalık için schisis: yarılma, phrenia: akıl = şizofreni, yani "aklın yarılması" terimini ilk ortaya atan kişi de O'dur. Primer ve sekonder şizofreni semptomlarını açıklamıştır.

Manfred Bleuler

Manfred Bleuler, Eugene Bleuler'in oğludur, şizofrenik bozuklukların psikotik yönünü vurgulamıştır. Genetik geçiş üzerinde durmuş ve stresörlerden daha fazla etkili olduğunu belirtmiştir.

Adolph Meyer
Adolph Meyer şizofrenik bozuklukların reaktif özelliklerini vurgulamıştır. O, biyolojik predispozisyonla çevresel stresin etileşimi sonunda hastalağın oluştuğunu iddia etmiştir.

Diğer Teorisyenler:
Harry Stack Sullivan, Ernst Kretschmer, Gabriel Langfeldt, Kurt Schneider, ve Karl Jaspers şizofreninin anlaşılmasına katkıda bulundular. Sullivan, şizofreni'ye sosyal izolasyonun yol açtığını savunmuştur. Kretschmer astenik, ve displastik kişilik tiplerinde daha çok şizofreni görüldüğünü iddia etmiştir.

Langfeldt psikotik belirtileri iki grupta sınıfladı: gerçek şizofreni ve şizofreniye benzer psikozlar. Gerçek şizofrenide, Langfeldte göre şu faktörler bulunmalıdır: sinsi başlangıç, derealizasyon ve depersonalizasyon duyguları, otizm, ve duygusal küntlük. Langfeldt'ten sonra gerçek şizofreni: Nükleer şizofreni, "process" şizofreni, ve "nonremitting" şizofreni olarak adlandırılmıştır.

Schneider şizofreninin birinci derecede belitilerini (first-rank symptoms) ortaya attı. Bu belirtiler DSM'lerin ölçütlerini oluşturmada baz oluşturmuştur.

Jaspers, bir psikiyatrist ve filozof olarak, eksistansiyalist psikolojinin gelişiminde önemli rol almıştır. Bu bakış açısıyla şizofreniyi değerlendirmiştir.

Freud da psikozlar üzerindeki yorumunu, özellikle pranoid semptomlar üzerindeki çalışmalarıyla gerçekleştirmiştir. Freud'a göre paranoya tablosu, bilinçsiz homoseksüel dürtüler ve yansıtma mekanizmaları üzerinde gelişir. Homoseksüel dürtüler bastırılır ve bu bastırılmış materyal daha sonra paranoid materyal şeklinde organize edilir. Homoseksüel dürtüler hasta tarafından inkâr edilir.

Paranoid hastalarda melankoliyle kısmen ortak bir yön vardır. Melankolide hasta fantastik biçimde bazı nesneleri içe atar. Paranoid hastalarda da bir nesneyi içe atıp tahrip etmek, yok etmek şeklinde fantaziler vardır.

Freud psikozların açıklanmasında yalnız yukarıdaki yaklaşımı getirmemiştir. Narsizm ile ilgili açıklamalar Freud'un önemli değerlendirmelerindendir. Buna göre libido enerjisi nesnelerden geriye çekilir ve yeniden dağıtılır. Yani libidinal enerji, en çok sevilen nesneye veya doğrudan kişinin kendisine yatırılır. Narsizm, aşırı primitif bir mekanizmadır. Hastanın narsistik istekleri karşılanmadığı taktirde şiddetli bir frustrasyon ve öfke meydana gelir.

Freud'un bu açıklamaları onun ruhsal yapı hakkındaki çözümlemelerine dayanır. Şimdi bu açıklamaları görelim.

Psikiyatriyi bugüne kadar en derinden sarsmış kişi hiç şüphesiz Freud olmuştur. Çekoslovakya'nın Moravya bölgesinde doğmuş olan Freud'un tıp öğrenciliği klasik bir öğrenciliğin ötesinde geçmiştir. Fakülteyi 8 yılda bitiren Freud derslerden daha çok Darwin'in çalışmalarıyla ilgilenmiştir. Helmotz'un fizyoloji laboratuvarlarında çalışan Freud, burada her canlıyı harekete geçiren kuvvetlerin yalnızca biyolojik etkiler olduğunu farketmiştir. Helmotz okulundaki öğreti, her canlının bütün diğer cansız ve fizik yapılar gibi atomlardan yapıldığı idi. Freud'u etkileyen diğer bir araştırıcı Brück idi. Brück'e göre insanın aklı ve vücudu psikofizyolojik bir bütünlük içindedir. Freud daha sonra Meynert ile birlikte nörolojik hastalıklar üzerinde çalışmıştır. Freud, Meynert'den başka bir diğer nörolog Charcot ile de çalışmıştır. Hatta Freud'un ilk kitaplarından birisi "afazi" ile ilgilidir. Görüldüğü gibi Freud'un medikal kariyeri nörolog ve fizyologların yanında gelişmiştir. O dönemin en önemli bilim adamları ile birlikte çalışması önemli bir şansıdır.

Freud'dan sonra psikozun psikanalitik teorisi daha çok birey ve çevresi arasındaki çatışmaları ön plana almıştır. Bunlara göre psikoz egonun entegrasyon ve sentez kabiliyetindeki zayıflamalardan ortaya çıkar. Ego'nun bu defekti, onun dürtüsel enerjiyi nötralize etmekteki yetersizliğine bağlıdır (Wong 1989). Egodaki bu yetersizlikler onu gelişimin, ilk basamaklarına denk gelen savunmaları kullanmaya zorlar. İlkel ve narsistik nitelikteki bu savunmalar inkâr, distorsiyon ve yansıtma şeklindeki savunmalardır.

EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde değişen sosyal yapı ile birlikte anksiyete ve mizaç bozuklukları giderek artış gösterirken, şizofreninin azalmakta olduğu ifade edilmiştir (Angst, 1991). Angst'ın bu yaklaşımına çeşitli ülkelerden itirazlar gelmiştir. Sonuçta tartışma karşılıklı sorular ve cevaplarla birlikte uzayıp gitmiştir.

Der, 1970-1986 yılları arasında, şizofreni insidansının İngiltere'de %50 oranında azaldığını ifade etmiştir (1990). Aynı yönde bulgular Danimarka'dan Strömgren tarafından da bildirilmiştir. Araştırıcılar şizofreni insidansını ilk yatış tanısı üzerinden hesaplamışlardır. Ancak bu hesaplamada bazı noktalar açıklığa kavuşmamıştır. Örneğin; hasta ilk yatış anında başka bir tanı alsa bile, hastanede yattığı süre içindeki klinik gözleme bağlı olarak bu tanı şizofreni olarak değiştirilirse, bu değişiklik hesaba katılacak mıdır? Yoksa yatış tanısı şizofreni olmadığı için bu hasta hesaplamaya dahil edilmeyecek midir? Bu ve benzeri

konularda belirsizlikler olduğu için Angst'ın yaklaşımına itirazlar olmuştur.

Ayrıca son 20 yıl içinde ortaya çıkan yeni sınıflandırma yöntemleri nedeniyle şizofreni tanısı hayli "kesin" kriterlerden geçerek konulabilmektedir. Bu durum otomatik olarak şizofreni tanısını az koyulur hale sokmaktadır. Ancak eskiden böylesine kesin kriterler olmadığı için daha sıklıkla şizofreni tanısı koyulmaktaydı. Dolayısıyla şizofrenide gerçek bir azalma değil, sınıflandırmada görülen farklılıklar nedeniyle azalmış gibi bir görünüm vardır, denilmektedir. Yine DSM sistemi duygudurum bozuklukları ile şizofreninin karıştırlımsını önleme yönünde iyi bir adım olmuştur.

Şizofreni nokta prevalansı bugün için binde 0.6 ile binde 7.1 arasında değişir. Bir yıllık prevalans ise binde 2.7-7 arasındadır.

Şizofreninin en sık görüldüğü yer Kanada, en az görüldüğü yer ise Gana'dır. Kanada'da hastalanma riski (15 - 45 yaşları arasında görülme sıklığı) binde 11'dir. Gana'da ise aynı oran binde 0.6 olarak geçer (Karno 1989).

Bir yılda ortaya çıkan yeni olgu sayısı (insidans) ise şizofreni için binde 0.11-0.7 arasında değişmektedir.

ŞİZOFRENİNİN RİSK FAKTÖRLERİ:

Psikiyatrik bozuklukların modern formülasyonu, en az dört kilit elemanın bütünleştirilmesini gerektirir:
(1) bir hastalığın ekspresyonuna genetik yatkınlık;
(2) bireyin önüne çıkan yaşam olayları stresörleri (boşanma, mali problemler, vb); (3) bireyin kişiliği, başa çıkma becerileri, ve çevresinin sunduğu sosyal destek; ve (4) birey ve genomu üzerine etkili olan, virüsler, toksinler, ve çeşitli hastalıklar dahil olmak üzere, diğer çevresel etkiler (Stahl SM 2000)

I-GENETİK FAKTÖRLER:

Şizofreninin risk faktörleri çok çeşitlidir. Bunlardan ilki genetik faktörlerdir. Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı %33-78 arasında değişirken, aynı oran dizigot ikizlerde %8-28 arasında değişir.

Şizofrenlerin birinci dereceden akrabalarında şizofreni gelişme şansı normal kişilerin akrabalarına göre en az 5 kat daha yüksektir. Buna karşılık, hem anne hem de babanın şizofren olduğu durumda, çocuklarda şizofreni gelişme şansı %40'dır.

Görüldüğü gibi şizofrenide genetik faktörler oldukça önemlidir. Evlat edinme

çalışmaları da (adoption) bu yöndeki hipotezi desteklemektedir. Bu konu genetik bölümünde ayrıntılarıyla işlenmiştir. Yalnızca burada genetik geçişe göre belirlenmiş bazı modellerden bahsetmek yerinde olacaktır.

Model 1: Bu modelde şizofreninin iki belirleyici tarafından oluşturulduğu bildirilir. Bunlardan ilki genetik diğeri de çevresel faktörlerdir. Çevresel faktörlerin içinde ailesel faktörler yoktur. Yalnızca ailesel olmayan çevresel faktörler vardır. Örneğin doğum travmaları, pre ve postnatal viral enfeksiyonlar bu faktörlerden sayılır.

Genetik ve çevresel faktörler birbirlerinin üzerine binerek şizofreninin ortaya çıkışını hızlandırırlar. Bu modelde, ailesinde şizofrenik ya da psikotik herhangi bir bozukluk bulunmayan hastalarda çevresel faktörlerin çok güçlü olması gerekecektir. Yani ailesel olmayan şizofrenlerde çevresel koşulların ağır olması gerekirken, ailesel şizofrenlerde böylesine ağır koşulların olması gerekmeyecektir.

Modellerin kolay anlaşılması için gösterge terimi kullanılacaktır. Her modelde göstergenin o model için ne olduğu yeniden tanımlanacak, böylece bazı tekrarlardan sakınılmış olacaktır.

Eğer 1. modelde kişiyi şizofreniye duyarlı hale getiren çevresel koşulları gösterge (indicator) olarak isimlendirirsek şu sonuçları çıkartabiliriz:

a) Ailesel şizofrenlerde göstergenin şiddeti, ailesel olmayan şizofrenlere göre daha düşüktür.
b) Ailesel şizofrenlerde gösterge, aynı ailede hafif derecede şizofreni spektrum bozukluğu gösteren diğer kişilere göre daha yüksektir.
c) Ailesel şizofrenlerin hastalanmamış akrabalarında gösterge şiddeti, diğer bütün gruplara göre daha düşüktür (Çünkü bunlarda genetik duyarlılık olduğu halde, hiçbir çevresel olumsuz faktör olmadığından şizofrenik bir tablo manifest hale gelememiştir).

Model 2: Bu model model 1'in aynada yansıyan şekli, yani tersidir. Burada da göstergeyi şizofreniye çevresel değil, genetik duyarlılık olarak belirleyelim. Böylece en büyük genetik duyarlılık, en şiddetli gösterge demek olur. Bu modelde ailesel şizofrenlerin normal akrabalarında gösterge, ailesel olmayan şizofrenlerin normal akrabalarına göre daha yüksektir. Bu model daha önce ortaya atılmış bulunan şizofrenide nöroentegrasyon defekti teorisiyle (Marcus, 1985) uyuşmaktadır. Bu teoride konjenital olarak gelen bir nöroentegrasyon defekt adolesan dönemde hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu defekt ne kadar şiddetli olursa ortaya çıkan şizofreni kliniği de o ölçüde şiddetli olmaktadır.

Bu modele göre ortaya çıkması gereken sonuçlar şöyle özetlenebilir:

a) Ailesel şizofrenler, ailesel olmayan şizofrenlere göre daha şiddetli bir göstergeye sahiptirler.
b) Hafif derecede şizofreniform bozukluk gösteren ailesel şizofrenlerin akrabalarında gösterge, ailedeki şizofren bireylere göre düşük, normal bireylere göre yüksektir.
c) Ailesel şizofrenlerin normal akrabalarında gösterge, ailesel olmayan şizofrenlerin normal akrabalarındakine göre daha yüksektir.

Model 3: Bu modelde hastalığa genetik olarak neden olan tek bir patojen gen vardır. Bu gen şizofreni ortaya çıkartır. Bu model ailesel olmayan şizofren olguları, fenokopi (etyopatojenez olarak şizofren olmadığı halde şizofreni kliniği gösteren hastalar) ya da inkomplet bir penetrans nedeniyle, şizofreninin klinik olarak ortaya çıkmaması şeklinde açıklar. Bazı çalışmaların sonuçları bu modeli doğrulamaktadır. Örneğin, şizofrenlerin kendilerinde ve ailelerinden bir grup normal kişide lenfositlerde artmış antipiskotik bağlanmasına rastlanır. Bu normal gibi görünen kişiler aslında inkomplet penetrans gösteren kişilerdir. Halbuki normallerin kendilerinde ve ailelerinde böyle bir bağlanma artışı söz konusu değildir.

Model 3'e uyan sonuçları şöyle özetleyebiliriz (genetik yatkınlık gösterge olarak kabul edilmiştir).

a) Ailesel şizofrenler, ailesel olmayan şizofrenlere göre daha şiddetli gösterge sahibidirler.
b) Ailesel şizofrenlerin normal akrabaları, ailesel olmayan şizofrenlerin normal akrabalarına göre daha yüksek gösterge sahibidirler.
c) Hafif derecede şizofreni spektrum bozukluk gösteren akrabalar, hastalarla aynı şiddetten göstergeyi gösterirler.

Model 4: Bu modele göre patojen genlerin ve bazı çevresel faktörlerin kombinasyonu ile şizofreni ortaya çıkar. Genetik yatkınlık tek başına hastalığı ortaya çıkartmakta yetersiz kalır. Yanısıra eğer genetik yatkınlık belli bir eşiği geçmemişse, çevresel faktörler ne kadar şiddetli olursa olsun, hastalığı ortaya çıkartmakta yeterli olmaz.

Bu modele destek sağlayan sonuçlar şöyle özetlenebilir (Genetik yatkınlık gösterge olarak kabul edilmiştir):

a) Şizofrenler en şiddetli göstergeye sahiptirler.
b) Şizofreni spektrum bozukluğu gösteren akrabalar en zayıf göstergeyi gösterirler.

c) Hastalığı göstermeyen akrabalar, şizofrenlerle, şizofreni spektrum bozukluğu gösteren akrabaların arasında bir şiddette gösterge gösterirler.

II-YAŞ:

Diğer bir risk faktörü yaştır. Şizofreninin başlangıç yaşının 15-45 yaşları arasında olduğu söylenmektedir. Ancak bazı yeni veriler 45 yaşından sonra da hastalığın başlayabileceğine işaret etmektedir. Bu tür olgular eskiden literatürde çok seyrek olarak yer almaktaydı. Ancak son yıllarda geç başlangıçlı olguların giderek arttığına dair deliller mevcuttur. Yeni sınıflandırma sistemlerinde (ICD-10) hastalığın başlangıç yaşıyla ilgili kriter yoktur. Burada konuyla ilgili bir başlık açılması uygun görülmüştür.

Geç Başlangıçlı Şizofreni

Şizofreniyi erken ve geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayıran araştırıcılar vardır. Bu ayrım Bleuler'e kadar gider. Bleuler'e göre, 40 yaşından sonra başlayan şizofrenide düşünce bozuklukları ve afektif küntlük daha az görülmektedir.
1960'lı yıllardan sonra da bir grup araştırıcı geç başlangıçlı şizofren hastaları geç parafreni olarak tarif etmişlerdir. Bunlara göre geç parafrenide düşünce sokulması ve sosyal çekilme seyrek olarak ortaya çıkar.

Geç başlangıçlı şizofrenide en önemli sorun, organik etyolojinin dışlanabilmesidir. Bu olgular dışlandığında geride kalan fonksiyonel geç başlangıçlı şizofrenlerin ortak özellikleri şöyle sıralanabilir (Castle 1992).

a) Sanrıların içeriği ve şiddeti: Sanrılar fantastik fakat sistematik bir özellik gösterir. İçerik başta persekusyon sanrıları olmak üzere genellikle paranoid niteliktedir. Ancak hipokondriyak, egzotik ve grandiyöz içerikli sanrılar da seyrek değildir. Erken başlangıçlı şizofreni genç yaştaki bir kişide %70 oranında değişik türden sanrılar ortaya çıkartır. Ancak zaman geçer, kişi yaşlanırsa sanrıların görülme oranı %100 olur. Buna karşılık geç başlangıçlı şizofrenide ilk ortaya çıktığında sanrı görülme oranı %98 dir. Bu durum, geç başlangıçlı şizofrenide sanrı görülme oranının, erken başlangıçlıya göre daha yüksek olduğunu düşündürür.

b) Hallüsinasyonların niteliği: Geç başlangıçlı şizofrenide hallüsinasyonlar daha çeşitlidir. Erken başlangıçlı şizofreniye göre çok farklı modalitelerde (işitsel, görsel, tatsal, dokunsal v.b.) olabilir. Ayrıca hallüsinasyonların görülme yüzdesi de geç başlangıçlı şizofrenide yüksektir.

c) Düşünce bozukluğu: Bu hastalarda düşünce bozukluğunun daha az

görüldüğü ortak kanıdır. Bazı araştırıcılara göre geç başlangıçlı şizofrenide düşünce bozukluğu %5.6, bazılarına göre de %30'dur (Erken başlangıçlı olgularda aynı oran %50 civarındadır). Varyans analizlerinin gösterdiğine göre şizofreninin başlangıç yaşı yükseldikçe düşünce bozukluğu da azalma gösterir.

d) Negatif Semptomlar: Aslında şizofrenlerde genel olarak negatif semptomlar sanıldığından daha yüksektir. Ancak pozitif semptomların ağırlığı altında negatif semptomlar fark edilmez olur. Andreasen (1990) yalnızca pozitif semptom gösteren hastaların %15.5, yalnızca negatif semptom gösterenlerin %8.2 oranında bulunduğunu bildirmiştir. Buna karşılık hem pozitif hem negatif semptomları bir arada gösteren olguların (mikst) oranı %76.3 dür.

Geç başlangıçlı şizofreniyi karakterize eden en önemli nokta, negatif semptomlardan afektif küntleşmenin çok seyrek görülmesidir (%7.4). Erken başlangıçlı olgularda bu oran %22.7'dir

e) Afektif Semptomlar: Geç başlangıçlı şizofrenide afektif semptomlar ön plandadır. Hatta bu olguların zaman zaman "atipik", "şizoafektif" ve "sikloid" psikoz olgularıyla karıştırıldığı da olur. Çünkü bu tür psikozlarda da afektif semptomatoloji ön plandadır. Geç başlangıçlı şizofrenide depresyon semptomatolojisinin %60 oranında ortaya çıktığı bildirilmektedir. Görüldüğü gibi bu yüksek bir orandır ve kimi zaman geç başlangıçlı şizofreninin afektif hastalığın bir varyantı olarak değerlendirilmesine neden olur.

Geç başlangıçlı şizofren hastalarda genetik bir yük var mıdır? Bu soruya genel olarak şöyle cevap verilebilir: ”Erken başlangıçlı şizofreniye göre daha az bir genetik yük taşır”. Çünkü şizofreninin başlama yaşı arttıkça genetik belirleyicilik de azalır. Bu konuda yapılan çalışmalar şöyle özetlenebilir (Castle, 1992). Başlangıcı 40 yaşından yukarıda olan hastaların bütün akrabalarında şizofreni riski 1/5 dir. Başlangıcı 45 yaşından daha yüksek olan şizofrenlerin bütün akrabalarında şizofreni riski 1/6, başlangıcı 50 yaşından yüksek olanlarda ise risk 1/9 dur. Daha ayrıntılı bir değerlendirme yapacak olursak karşımıza şu tablo çıkmaktadır. 40 yaşından sonra şizofreni başlayan olguların çocuklarında şizofreni riski %9.8, anne ve babalarında ise %4.4 dür. Buna karşılık 65 yaşından sonra şizofreni başlayan olgulardaki oranlar sırasıyla %2.3 ve %3.3 dür. Görüldüğü gibi başlangıç yaşı arttıkça akrabalardaki şizofreni riski düşmektedir.

Geç başlangıçlı şizofrenide cinsiyet farkı da vardır. Erkek hastalarda şizofreni her zaman daha genç yaşta ortaya çıkar. Şizofreninin 35 yaşından önce başladığı

olgularda erkeklerin oranı kadınlara göre her zaman daha yüksektir. 35 yaşından sonra şizofreninin başladığı olgularda ise kadınların oranı daha yüksektir. Hele 55 yaşından sonra başlayan olgularda bu oran kadınların lehine iyice yükselmektedir. Kadınları erken dönemde şizofreniye karşı koruyan bazı faktörler (östrojen gibi) vardır. Artan yaşla birlikte bu faktörler giderek azalır. Çok ileri yaşlarda (>75) başlayan şizofrenlerde kadın-erkek oranı 6/1'dir.

Bu hastaların premorbid kişiliklerinde hostil, şüpheci ve güvensiz oldukları, fakat özellikle akademik alanlarda başarılı oldukları gözlenmiştir. Bu hastalardan, erken başlangıçlı olanlarda sıkça görülen zayıf sosyal uyum ve şizotipal kişilik özellikleri sık görülmez.

Bir grup hastada ise (özellikle paranoid olanlarda) sıklıkla işitme kaybı, daha az oranda da görmede azalma, ya da kayıp (katarakta bağlı) olduğu görülür.

Bu hastalarda, beyin görüntüleme teknikleri ile özellikle beyaz cevherde tam spesifiye edilemeyen birtakım değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca lateral ventrikül genişliğinin normallere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada da bu hastaların daha küçük amigdal, sol süperior temporal girus ve entorinal kortekse sahip oldukları gösterilmiştir. Belki de bu beyin anormallikleri hastalık ortaya çıkmadan önce de vardır ve hastaların premorbid kişiliklerinde şüpheci ve hostil hale gelmelerinden bu beyin anormalliği sorumludur. Başlangıçtan beri varolan anormallik hem beyaz cevherde değişiklikler yaratmakta, hem de giderek ventriküllerin genişlemesine neden olmakta, geç yaşta da hastalığın ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Bu değerlendirme henüz spekülasyon olmaktan öteye gidememektedir.

Tedavi: Hastaların yaklaşık olarak yarısı antipiskotiklere tam ya da kısmi bir cevap verirler. Ancak genel olarak bu hastaların antipiskotiklere karşı artmış bir yan etki gösterdikleri bilinmektedir.

Düşünce bozukluğu ve şizoid premorbid kişiliği olanların antipiskotik tedavisine daha zayıf cevap verdiği görülür. Buna karşılık Schneider'in birinci sıra semptomları ve ailesel yüklülük tedaviye cevabı etkilememektedir.

Tedaviye pozitif cevap, daha çok afektif semptomların ön planda olduğu, hallüsinasyonların yoğun olduğu hastalarda görülür. BT'de anormallik gösterenlerle, paranoid olguların antipiskotik tedavisine zayıf cevap verdikleri anlaşılmıştır.

III-ŞEHİRLEŞME, ENDÜSTRİYEL YAPI VE GÖÇ:

Şizofreninin göçmen kişiler arasında sık görüldüğüne dair yayınlar vardır. Göçmenlerin hem göçtükten sonra yaşadıkları ülke insanlarına hem de göçmeden önce yaşadıkları ülkenin insanlarına göre daha yüksek şiddette şizofreni insidansı gösterdikleri farkedilmiştir. Ancak göçün üzerinden geçen zaman yaşanan kültürel şok açısından önemlidir. Eğer göçün üzerinden uzun süre geçmişse kültürel şokun etkisi yavaşlamıştır, azalmıştır. Bu durumda hastalığa duyarlılık da azalır. Aksi durumda ise duyarlılık artar. Ancak bu tür çalışmaları yapmak çok zordur. Çünkü araya pek çok değişken girmektedir.

Şizofreni insidansı şehirlerde ve endüstriyel bölgelerde köylere göre daha yüksektir. Çünkü şehirlerde hızlı bir değişim ve sosyal düzensizlik baş gösterir. Köylerse sosyal olarak stabil, kişilerarası entegrasyonu ve spontan destek sistemi güçlü bölgelerdir. Yine endüstrileşmiş ülke ve bölgelerde insidans yüksektir. Ama bunun gerçek nedeni bilinememektedir. Belki bu durum, bu ülkelerde, az gelişmiş ülkelerde görülen spontan destek sisteminin ortadan kalkması ve yerine yenisinin kurulamaması ile ilgilidir.

Spontan destek sistemi; toplumda kişinin kendiliğinden ve geleneksel bir örgütlenme ile desteklenmesine verilen isimdir. Örneğin, köylerde nöbet usulüyle yardıma muhtaç kişilerin beslenmesi, giydirilmesi, geniş aile içinde büyükanne ve büyükbabanın torunlarını büyütmeleri yetiştirmeleri v.b.

Belki de endüstrileşmiş ülkelerde bebek ölüm hızının düşük olması, en zayıf çocukların yaşama şansı bulmalarına neden olur. Bu çocuklar daha sonraları şizofreniye duyarlı kişiler olarak karşımıza çıkabilir. O nedenle bu ülkelerde insidans yükselmiş gibi görünebilir. Sonuç olarak, bir ülkenin ya da şehrin endüstriyel, sosyal, ya da geniş anlamıyla ekolojik yapısı şizofreni prevalansı açısından önem taşır.

IV-EKOLOJİK YAPI VE ŞİZOFRENİ:

Bütün psikiyatrik hastalıklar gibi şizofreni de sosyal ekonomik ve hatta coğrafik şartlardan etkilenir; insidansı bu şartlardaki değişikliklere göre belli sınırlar içinde değişiklik gösterir. Bu konuda en fazla çalışmış kişilerden birisi Giggs'tir. İngiltere'de Nothingam'da yaptığı ekolojik yapı çalışmalarıyla tanınır.

Giggs'e göre bir şehirde en düşük şizofreni insidansının görüldüğü bölgeler şu nitelikleri gösterirler (Nothingam'da böyle bir bölgede yıllık şizofreni insidansı %0.79):

- Popülasyonda oturmuş bir aile düzeni vardır.

- Bölgede belli bir nüfus artışı vardır.
- Orta dereceden bir sosyoekonomik durum vardır.
- Çoğunluk kendi evinde oturmaktadır.

En yüksek yıllık şizofreni insidansının görüldüğü şehir bölgeleri ise aşağıdaki niteliklere sahiptirler (Notthingam'da böyle bir bölgedeki yıllık insidans %.1.06).
- Yeni gelişen bir bölgedir.
- Şehirleşme (urbanization) yüksektir.
- Risk altındaki (15-65 yaş grubu) nüfusun genel nüfusa oranı yüksektir.
- Bölge aileler için geçici bir yerleşim yeri özelliğindedir.
- Sosyo-ekonomik durum düşüktür.
- Çoğunluk kiralık evlerde oturur.
- Bölgeye yeni yerleşenlerle birlikte, bölgeden göçenler de vardır.

Bunların dışında şizofreni insidansını arttıran diğer ekolojik faktörler şöyle sıralanabilir.
- Yabancı bir ülkede doğmuş olmak
- Çalışabileceği yaşta olduğu halde işsiz olmak
- Anne ya da babadan birisinin olmaması
- Evlenmemiş, boşanmış ya da dul olmak
- Sosyal ve ekonomik destek zayıflığı

İlginç olarak afektif hastalarda, hastalığın ortaya çıkışını agreve eden en önemli faktörün, bütün bu sıralanan etmenlerin dışında yeni taşınmış olmak olduğu görülmüştür. Yeni taşınmak ya da yer değiştirmek faktörü şizofreni için ön sıralardaki bir belirleyici değildir.

Doğum mevsimi bir diğer risk faktörüdür. Kış aylarında doğanlar, enfeksiyonlara maruz kalmak, beslenme yetersizliği göstermek açısından sanşsızdırlar. Bunların MSS üzerinde ağır etkileri söz konusudur. Bu etkiler nedeniyle kişi yaşamının ileri devrelerinde şizofreniye duyarlı hale gelir.

Doğum komplikasyonları açısından incelendiğinde şizofrenlerin daha fazla doğum komplikasyonu geçirdiği görülür. O nedenle doğum komplikasyonları şizofreni için bir risk faktörüdür. Bu tür komplikasyonları olan kişilerde hastalık hem erken başlamakta, negatif semptomlar ön planda olmakta, hem de prognoz kötü gitmektedir.

V- CİNSİYET FARKLILIĞI VE EVLİLİK DURUMU:

Şizofreni kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Ancak erkeklerdeki başlangıç

yaşı kadınlara göre daha düşüktür. Kadınlarda şizofreni başlama yaşı erkeklere göre 10 yaş daha geçtir. Erkeklerde ortalama 18-19, kadınlarda ortalama 28-29 yaşlarında başlar. Aşağıda bu konu ayrıntılı olarak işlenmiştir.

Şizofrenide Cinsiyet Farklılıkları ve Başlangıç Yaşı

Şizofreni başlangıç yaşı kadınlarda erkeklere göre 5-10 yaş daha yüksektir. 25-30 yaşları arasında ilk kez hospitalize edilen şizofren hastaların çoğunluğu erkektir. Bu, Amerika'dan Singapur'a kadar dünyanın her tarafında yapılan çalışmalarda doğrulanmış bir sonuçtur. Geç başlangıçlı şizofrenlerde ise kadınların erkeklere oranı daha yüksektir. Bir önemli nokta da, kadınlarda şizofreninin ilk görüldüğü an ile yatışının yapıldığı an arasında geçen sürenin erkeklere göre daha uzun olmasıdır. Bu bir ölçüde anlaşılır bir noktadır. Çünkü kadın hastalar toplumda belli bir süre tolere edilebilmektedir. Halbuki erkek hastalara toplum aynı müsamahayı göstermemektedir.

Hastalığın gidişi kadınlarda erkeklere göre daha iyi biçimde seyreder. Rölaps kadınlarda daha seyrektir, remisyon dönemleri uzun sürer. Kadınlar hastalık dönemlerinde erkeklere göre daha sosyal görünürler.
Şizofrenlerde kadın ve erkek arasındaki bu farklılıklar nasıl açıklanabilir?

Bunun için çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. Bu hipotezler şöyle sıralanabilir:

a) Şizofreninin erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tipi vardır. Erken başlangıçlı tipte insidans erkekler arasında daha yüksektir. Geç başlangıçlı tipte ise insidans kadınlar arasında daha yüksektir. Bu geçiş farklılıkları genetik olarak belirlenir.
b) Erkekler, kadınlara göre şizofreniye daha duyarlıdır. Bu nedenle de hastalığı daha erken dönemde geliştirirler. Erkeklerdeki bu yüksek duyarlılık seks kromozomları aracılığı ile geçiş gösterir. Bu genetik duyarlılık nöronal gelişimde bazı problemlerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu nöronal gelişim bozukluğu sonuçta şizofreninin ortaya çıkmasına neden olur.
c) Erkek hastaların ilaca uyunçları (compliance) kötüdür ve bu nedenle antipiskotik tedavisine kötü cevap verirler.
d) Yukarıdaki biyolojik faktörlerin ötesinde pek çok psikolojik neden erkeklerde hastalığın erken başlamasına neden olur. Ailenin ve toplumun erkeklerden beklentisi daha fazladır. Bu beklenti düzeyine ulaşılamaması erkek için ek bir stres demektir.

Öte yandan ilk yatış tanısı şizofren olan kadın hastaların yaklaşık %30'u evlilerden oluşur. Buna karşılık ilk yatış tanısı şizofren olan erkek hastaların ancak %10'u evlidir, %90 nı bekârdır. Yani erkek hastaların içinde bekârların

oranı çok yüksektir. Şizofreni daha çok bekâr erkeklerin hastalığıdır diyebiliriz. Şekil 1'de bekâr, evli, dul, boşanmış oranı gösterilmektedir (Riechter 1990).

Riechter'in yaklaşık 250 erkek ve 200 kadında bildirdiği oranlarda bekâr erkeklerle kadınlarda şizofreninin ortalama başlangıç yaşı 30 yaş civarındadır. Bekâr kadınlarda başlangıç 31 iken erkeklerde 29 dur. Evli hastalarda ise oran çok düşmektedir. Yani evlilik hastalık için koruyucu bir rol oynamaktadır.

Tablo 1'de de her yaştaki evli, bekâr şizofren hastaların ilk hospitalizasyon yaşlarının birbirine oranı verilmiştir (Danimarka psikiyatrik kayıt sistemi, 1976).

Tablo 1: Yaş gruplarına göre evli/bekâr hastaların ilk hospitalizasyon oranları Bekâr erkek şizofrenlerde ilk hospitalizasyon hızı, her 100 000 bekâr erkeğe karşı 31.3 dür. Yani yaklaşık olarak her 3000 bekâr erkekten 1 tanesi şizofreni tanısıyla hospitalize edilmektedir. Bu oran, kadınlarda her 5000 kadından birinin hospitalizasyonu şeklindedir.

	Yaş grupları	Bekâr	Evli	Bekâr/Evli Oranı
Erkek	12-19	10.3	0.0	-
	20-29	40.9	4.8	8.5
	30-39	66.6	2.5	26.2
	40-49	81.9	2.6	31.2
	50-59	69.7	1.3	54.0
	TOPLAM	31.3	2.6	12.0
Kadın	12-19	4.8	0.0	-
	20-29	32.0	6.1	5.3
	30-39	57.2	4.6	12.5
	40-49	75.0	6.9	10.9
	50-59	71.2	7.2	9.9
	TOPLAM	20.4	6.1	3.3

Evli kadın ve erkeklerin şizofreni tanısıyla ilk kez hospitalizasyonunu değerlendirecek olursak, her 40 000 evli erkekten ve her 15 000 evli kadından birisi şizofreni tanısıyla hospitalize edilmektedir. Bu durumda bekâr erkekler, evli erkeklere göre 10-12 kat daha yüksek oranlarda hospitalize edilmektedir. Halbuki bekâr kadınların hospitalizasyon riski, evli olanlara göre ancak 3 kat daha yüksektir.

Hem kadınlarda hem de erkeklerde bekârların daha fazla hospitalize edilmesi evliliğin hastalığa karşı koruyucu bir mekanizma olmasından kaynaklanabilir. Bunun yanında belki de şizofren bir kişi evlenemeyip bekâr bir hayat sürdürmeye mahkum olmaktadır. Bu nedenle şizofreni bekârlar arasında daha yaygın görülmektedir.

Danimarka'da kadın ve erkek şizofren hastalar 10 yıllık bir takip içine alındıklarında şu sonuçla karşılaşılmıştır. Erkek hastalar 10 yıl içinde ortalama 3.8 epizot geçirmişler ve toplam 481 gün aktif olarak hasta kalmışlardır. Buna karşılık kadın hastalar ortalama 3.5 epizot geçirmişler ve toplam 360 gün hasta kalmışlardır (Danimarka psikiyatrik kayıt sistemi). 10 yıllık takip içinde kadın ve erkeklerin yaklaşık yarısı en fazla 3 epizot geçirmiştir. Erkeklerin %8'i, kadınların %5'i 10 yada daha fazla epizot geçirmiştir.

Yukarıdaki sonuçları dikkate alarak yapılan yorumlar, daha önce söylendiği gibi, evlililğin şizofreniye karşı koruyucu bir rol oynadığı şeklindedir. Bunu test etmek için ayrıntılı başka çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan birisinde şizofreninin ilk semptomunun ortaya çıkışı ile hastalığın tam olarak oturduğu tarih arasında geçen süre evli ve bekâr kişilerde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Sonuçta bu sürenin evli ve bekârlar arasında farklı olmadığı görülmüştür. Hem evlilerde hem de bekârlarda şizofreni kliniğinin ortalama oturma süresi 5 yıl olarak bulunmuştur. Bu sonuçla birlikte bir grup araştırıcı, evliliğin şizofreniyi ne engelleyici ne de geciktirici bir rolü olmadığını ifade etmiştir.

Şizofrenik bekâr bir kadının, şizofrenik bekâr bir erkeğe göre çok daha fazla evlenme şansı vardır. Az gelişmiş ülkelerde bu oran daha yüksektir. Yukarıda şizofreninin değişik görünümlerinin cinsiyet farkları gösterilmiştir.

ŞİZOFRENİNİN BAŞLANGICI VE BELİRTİLERİ

Şizofreni sıklıkla 15-45 yaşları arasında başlar. Hastalığın başlamasında etkili olan psikososyal bazı faktörler bulunabilir. Ancak bunların varlığı şart değildir. Hasta yavaş yavaş içine kapanmaya, kendine özgü bir dünyanın içine girmeye başlar. Adolesan dönemde, başlangıç devrelerinde aşırı mastürbasyon dikkati çeker.

Bazı hastalarda, başlangıcı sinsi ve yavaş bir karakter gösterir. Hastaların yarısında olayı başlatıcı tek bir neden gösterilemez, fakat bir yakının ölümü, okul ya da iş başarısızlığı gibi stresör bir olaydan sonra da başlama olasılığı vardır. Hasta içe kapanık halde, uç düşünce ve davranışlarla dolaşmaya başlar. Aile ve yakın çevre tarafından bir kişilik değişikliği olduğu farkedilse bile

önemsenmez, ergenlik döneminin problemi olarak görülüp geçiştirilmeye çalışılır. Halbuki hastada aşırı dinsel uğraşılar, metafizik düşünceler ya da obsesif kompulsif düşünce ve davranışlar veya buna benzer bir değişiklikle alttan alta bir psikoz gelişmektedir. Psikotik epizot bu sinsi ilerleyici dönemin ardından, ya da ansızın çıkabilir. Bu kişilerin aile, okul, iş gibi alanlarda uyumları azalmıştır. Erken çocukluk dönemlerinde içe dönük, affektif açıdan yetersiz, iletişim kurulması güç çocuklar oldukları görülür. Motor becerisizlik gösterirler. Normal olmayan bir gelişimsel ilerlemeye sahiptirler. Genelde stresör faktörlerden kolay etkilenirler. Kendilerini ifade etmeleri zordur.

Çok sayıda olguda prepsikotik dönemde belirgin bir anksiyete olduğu belirtilmiştir. Hasta bu dönemde kendi vücudu ile aşırı biçimde uğraşmaya, öğrenci ise derslerine çalışamamaya, "nereden gelip nereye gidiyoruz, dünyanın başlangıcı neresiydi, sonu nereye varacak" gibi metafizik düşüncelere dalmaya ya da "homoseksüel olur muyum, olmasam bile benim böyle düşündüğüm anlaşılır mı" gibi korkular duymaya başlar. Giyim ve kişisel bakımlarında azalma veya tam tersi aşırı bir özen başlar. Aile ve arkadaşlar ihmal edilir.

Psikotik bir sürecinin başlangıcından davranış ve düşünce değişikliğinin ne yönde olacağını kestirmek güçtür. Önemli olan nokta hastanın var olan kişilik, davranış ve düşünce modellerinde bir değişikliğin olmasıdır. Tanı koyduracak semptomların ortaya çıkmasından haftalar ve hatta aylar öncesinden prodromal dönem belirtileri başlar.

Bazen hastalık manik bir tabloyu düşündürür tarzda aşırı hareketli şekilde başlayabilir. Bazı hastalarda ise bir türlü düşüncelerin sonunu getirememe, düşüncelerin bitmemesi söz konusudur. Bazen prepsikotik dönemde bir depresyon var olabilir. Hasta gerçek ya da sembolik anlamda bir kayba uğramıştır. Hastanın depresyondan sonra eski kişiliğine dönmediği, olaylara tepkisinin azaldığı, insanlardan uzaklaştığı, duygusal olarak küntleştiği ve giderek psikozun yerleştiği görülür.

ŞİZOFRENİNİN KLİNİĞİ

Şizofreninin tanısı için nesnel ölçütler yoktur. Şizofrenili hastaların beyinlerinde morfolojik değişiklikler gösterilememiştir. Özel laboratuvar bulgusu, premorbid tutarlı bir öykü anamnez ve seyir ve sonlanış ve bilinen tek bir neden yoktur. Şizofrenide en karakteristik olan bulgu hezeyanların varlığıdır. Düşünce içeriği bozukluklarının en ileri formudur. Sanrı tümü ile gerçek dışıdır. Özellikle persekÜsyon ve kontrol edilme hezeyanları ile sıkça karşılaşılır. Hasta düşüncelerinin, hareketlerinin kontrol edildiğini, başka

insanların kendisi hakkında konuştuklarını, ona zarar vereceklerini söyler. "Televizyonun kendisine mesajlar gönderdiğini, radyo dalgaları aracılığı ile başka dünyaların insanlarından haber geldiğini ve deprem olacağını" söyleyerek bütün apartmandaki insanları kapı kapı dolaşarak boşaltmaya çalışır.

Kendisinin "MİT tarafından takip edildiğini, MİT elemanlarının elini kolunu kaldırırken verdiği mesajlarla gösterdiği kimseleri tutukladıklarını, bu kişilerin hapishaneden çıktıktan sonra kendisini takibe başladıklarını"anlatır. "Yiyeceklerine zehir konulduğunu, o yüzden lokantalara gidip yemek yediğini fakat lokantacının da kendini yüzündeki sivilceden tanıdığını o yüzden onun da yemeğe zehir koyduğunu" anlatır.

Şizofrenide kötülük görme hezeyanları özellikle paranoidlerde görüldüğü için belki de en sistematik hezeyan şeklidir.

Genel olarak hezeyanların şizofrenide dağınık, sistematize olmamış, düzensiz ve iyi gelişmemiş özelliklere sahip olduğu görülür. Persekүsyon hezeyanlarının dışında en sık görülen hezeyanlar şunlardır:

Büyüklük hezeyanları: Kendisi başbakandır, bakandır, kainatı yaratmış kişidir, ya da onlarla doğrudan işbirliği içindedir.
Küçüklük hezeyanları: “Ben hiçbir şeye layık değilim, ben böcek kadarım, ben işe yaramam.”
Nihilistik hezeyanlar: ”Benim kalbim çürümüş, ben yokum.”
Cinsel hezeyanlar: “Bana homoseksüel diyorlar, öyle görüyorlar.”
Somatik hezeyanlar: “Bende AIDS var, kanser var.”
Depersonalizasyon sanrıları: “Benim ellerim ayaklarım büyüyor, yüzüm değişiyor.”
Kontrol edilme sanrısı: Kişi, duygularının ya da davranışlarının bazı dış güçlerce yönlendirildiğine inanır.
Düşünce okunması sanrısı: Kişi, insanların onun düşüncelerini okuyabileceğine inanır.
Düşünce çıkarılması: Kişi, düşüncelerinin zihninden çıkarılıp alındığına inanır.
Düşünce sokulması: Kişi, kendisine ait olmayan düşüncelerin zihnine sokulduğuna inanır.
Düşünce yayınlanması: Kişi, düşüncelerinin başkaları tarafından ya da kendince işitilebileceğine inanır.
Referans fikirleri, etkilenme hezeyanları: “Benim hakkımda konuşuyorlar, bana atıf yapıyorlar, beni etkiliyorlar.”

Şizofren bir hastanın konuşması, konuşmanın akışına göre önceden tahmin edilemez. Şizofrenler de normal bir kişinin konuşmasını daha önceden tahmin edemezler. Kullandıkları kelime repertuvarı da normal kişilere göre daha azdır. Afazik hastaların konuşmalarına benzeyen yönleri olmakla birlikte, onlardan ayrılan yönleri daha fazladır.

Fonemik Bozukluklar: Şizofrenlerde konuşmanın prozodik (müzikal, ritmik) yapısı bozulmuştur. Bazı şizofrenler konuşacakları cümlelerin korkulu, anksiyöz, veya apatik bir halde söylenip söylenmeyeceğine karar veremezler. Özellikle paranoid şizofrenler bu kararsızlığı yaşarlar.

Sentaks Bozuklukları: Şizofren hastalar, gramer hatası yapar gibi görünse de aslında yaptıkları gramer hataları normal kişilerin yaptıklarından daha fazla değildir. Bir çalışmada şizofrenlerin ancak 10 cümleden birisinde gramer hatası yaptıkları gösterilmiştir.

Semantik Bozukluklar: Şizofren hastalar somut kelimeleri soyut olanlara, Lafzi (literal) olanları mecazi (figurative) olanlara; telaffuzları aynı olanları manası aynı olanlara (homonym'leri synonym'lere); ve primer veya dominant anlamı, sekonder anlama (karım demeyi, bizim hatun demeye) tercih ederler.

Bir şizofrenin konuşması yetersizlik ifade etmekten çok ilgisizlik ifade eder. Hasta söylenmesi gereken pek çok şeyi atlar. Kendisi atladıklarının farkındadır. Örneğin "yolun üzerindeki, içinde iki kişi olan araba benim önceki arabama benziyor" cümlesini "benim eski arabam benziyor" diye söyleyebilir.

Formal Düşünce Bozukluğu: Bu, düşüncede yapısal bir bozukluğa işaret eder. Şizofren hastaların düşüncelerinde bir dağınıklık çağrışımlarında bir kopukluk olduğu görülür.

Sık görülen diğer formal düşünce bozukluları arasında şunlar vardır:

a) *Kondanzasyon* (kişinin yaşadığı değişik olaylara ait bilgi, anı ve tecrübelerin kopuk kopuk parçalarının hiç birbiriyle bağlantısı olmadan birleştirilmesi).

b) *Sembolize ederek yeniden anlamlandırma* [(Symbol-like subtitution) cinsel ya da başka bir nitelikteki imajlar ile anlamı değiştirmek. örn: onun elini kaldırması benimle yatağa girip hamile kaldığını gösteriyor],

c) *Kimlik Yoğunlaştırmaları* [(Over-identification) birden fazla kişinin ya da şeyin aynı kişilikte toplanması, temsil edilmesi],

d) *Yalancı bilimsellik* [(pseudoscientific ideas), bazı saçma sapan düşünceleri bilimsel terimler nitelemeler katarak açıklamak],

e) *Teferruatçılık* [(overinclusion) konuyla çok uzaktan ilgisi olan ayrıntıları aktarmaya çalışmak, sınır koyamamak]
f) *Konuların araya sokulması* [(ınterpenetration of themes) kişinin mesleği ya da hobisi ile ilgili konuların normal konuşmanın arasına sokulması. Örn: (mühendis birisi için) "benim yüzüm gridir, çünkü makinalar yağsız kalınca gri çıkartır."

Andreasen şizofrenlerde görülen düşünce, konuşma ve iletişim bozukluklarını 18 başlık altında toplamıştır. Aşağıdaki liste bu bozuklukları vermektedir.

Tablo 2: Andereasan'a göre şizofrenide görülen düşünce, konuşma ve iletişim bozuklukları

1. Konuşma/Düşünce fakirliği	Spontan konuşma miktarında azalma
2.Konuşma/düşünce içeriğinde azalma	Konuşma yeterli uzunluktadır, fakat içeriğinde bilgi azdır.
3. Basınçlı konuşma	Spontan konuşma miktarında artma. Konuşmayı kesmek mümkün değildir.
4. Konuşmada distraktibilite	Konuşmanın akıcılığında bozulma konuşmanın sık sık blokaja uğraması.
5. Yandan konuşma	Bir soruyu soruya cevap olmayacak şekilde yandan yana cevaplamak.
6. Dağılma (Çağrışım kopukluğu fikir uçuşması)	Konuşmanın içerisinde, fikirler birbiriyle bağlantısızdır.
7.Enkoherans (kelime salatası, şizofazi)	Anlaşılamaz konuşma
8. Mantıksızlık	Mantıksal neden-sonuç bağlantılarının kaybı.
9. Klang çağrışım	Kelime seçimleri anlamsal bağlantılara göre değil, ses bağlantılarına göre seçilir.
10.Neolojizm	Yeni kelime türetme
11.Kelime yakıştırmaları (parafazi, metonim)	Eski kelimeler, yeni anlamlar yüklenerek kullanılır.
12.Çevresel konuşma	Konuşma aşırı biçimde dolaylıdır. Amaca uzun bir yol takip ederek varır, ya da varmaz.
13.Hedef kaybı	Bir düşüncenin zincirleme olarak takip edilip sonuna kadar görütülmesinde bozukluk.
14.Perseverasyon	Kelime, fikir veya olayların sürekli tekrarı
15.Ekolali	Görüşmecinin kullandığı kelimelerin hastada yankılanması
16.Blokaj	Konuşma akışının kesilmesi
17.Yapmacık konuşma	Aşırı gösterişli ve kendini abartılı gösteren konuşma
18. Kendine atıf yapma	Dönüp dolaşıp kendinden bahsetme.

Yeri gelmişken Andreasan'in "düşünce süreci bozukluğu" na ilişkin görüşlerini aktarmak isterim.

Andreasan'a göre düşünce süreci bozuklukları 2 grupta incelenebilir
Negatif Yapısal Düşünce Bozukluğu: Konuşma içeriğinin yoksullaşması ile karakterizedir. Genelde hastalığın kronik formunda görülür. Kendiliğinde konuşma miktarı azalmıştır. Kısa, somut yanıtlar verilir ve hatta hiç yanıt verilmez. Ya da konuşma yeterince uzun olmasına karşın konuşmanın taşıdığı bilgi çok azdır.
Pozitif Yapısal Düşünce Bozukluğu: Genelde akut dönemde görülür.
Raydan çıkma(Çağrışım çözüklüğü): Bir fikirden bu fikir ile kısmen ilişkili ya da ilişkisiz bir başka fikre atlayarak olan konuşmadır.Genelde küçük anlam kopmalarıyla konudan konuya kayan bir şekilde olur.
Enkoherans (Sözcük salatası, şizofazi): Gramer kurallarının ihmal edildiği, sözcüklerin randomize şekilde sıralandığı, karmakarışık ve anlaşılmaz bir konuşma biçimidir. Sık görülmez.
Klang çağrışım: Sözcüklerin seçiminde anlamdan çok ses benzerliği önem kazanmıştır.
Neolojizm: Tümüyle yeni ve anlamsız sözcükler türetilir.
Ekolali: Kişinin karşısındakinin sözcüklerini ya da sözcük kalıplarını yinelemesidir.
Sözcük yakıştırma (Parafazi, metonomi): Sözcükler alışılmadık bir bağlamda kullanılırlar.
Bloklar: Birkaç saniyeden dakikalarcaya kadar uzanan bir zaman dilimi içinde hasta konuşmaz ve ne anlatmakta olduğunu unutur.
Baskılı konuşma: Spontan konuşma miktarı çok artmıştır. Kişinin sözünü kesmede zorlanılır.

Perseverasyonlar: Sözcük ve, konuların sürekli olarak yinelenmesi. Şizofrenide perseverasyon, temelde yatan nörokognitif defisitin farklı bir yansımasıdır. Kapasite ölçen testlerde şizofreni hastalarının çoğunun normal düzeylerden daha fazla perseveratif yanıt verdiği görülmüştür.

Şizofrenideki perseverasyon, kognitif kaynakların bir araya gelmesindeki bir bozulma şeklinde gelişen yapısal bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Shallice (1988) tarafından ileri sürülen informasyon süreç modeli, perseverasyonu, yeni yanıt oluşturma için bir gereksinim duyulduğunda daha düşük düzeyde yanıt seçme sistemini ayarlayan, daha yüksek düzeydeki yönetsel kontrol sistemindeki bir bozulmaya bağlamaktadır. Bu model, perseverasyonun kontrollü süreçler boyunca striatal outputların frontalde ortaya çıkmasındaki bir

bozulmanın sonucu olduğu düşüncesini desteklemektedir. Çok uzun zamandan beri şizofrenik hastalarda perseveratif aktivitenin değişik formları olduğu bilinmektedir. Perseverasyon bir yanıt ya da davranış biriminin uygun olmayan ve belli bir amaç olmadan yinelenmesi olarak tanımlanabilir. Bu yineleme, durumun gerektirdiklerine yönelik değildir; düşünme ürünü değildir; istemsiz olmasına rağmen iyi anlaşılır. Perseverasyon amaca yönelik ve istemli tekrarlamalardan farklıdır. Şizofrenideki perseverasyon, değişik motor yanıtlardan psikomotor performansa kadar uzanan sınırlarda, hem basit hem de kompleks davranışlarla kendini gösterir. Perseverasyonun farklı formları vardır. Sandsen ve Albert (1984) sürekli / aralıklı / "stuck in set" şeklinde olmak üzere 3 formdan oluşan bir sınıflandırma oluşturmuşlardır.

Sürekli perseverasyon, ara vermeden tekrarlayan bir yanıtın sonlanmasındaki bozulmadır. Çoğunlukla tek bir kelimenin aralıksız söylenmesi ya da bir harf, bir numara veya bir desenin çizimsel olarak tekrarlanmasını içerir.

Aralıklı perseverasyonun 2 formu vardır. İlki, bir sonraki uyarana önceden verilmiş yanıtın tekrarlanmasıdır. İkinci form, başlangıçtaki yanıtın sonraki yanıtlar sırasında uygunsuz sonlanmaları şeklindedir. Örneğin: "Abc Ade Afghi A….." gibi. Anlamlı en küçük söz birimlerinin, ses öğelerinin, sözcük takımlarının veya söz dizimlerinin aralıklı tam perseverasyonu şizofrenik dil bozukluğundaki en belirgin karakteristiktir.

Klasik nörofizyoloji, perseverasyonun değişik formlarını, spesifik beyin bölgelerindeki disfonksiyon belirtileri olarak ele alır. Perseverasyonun tüm formları davranışsal değişebilirlikteki genel bir azalmayı ve geçmiş davranıştan şimdiki davranışın tahmin edilebilirliğinde doğal bir artışı gerektirmektedir. Davranışsal dinamiklerdeki bu benzerlik, perseverasyonun farklı formlarının temelinde tek bir mekanizmanın yatması olasılığını güçlendirmektedir. Goldberg bu olasılığı oldukça ayrıntılandırmış, perseverasyonun tüm formlarının kognitif sürecin patolojik eylemsizliğini yansıttığını ileri sürmüştür. Goldberg'e göre bu mekanizma perseverasyonun farklı formlarının oluşması için kognitif temsilin farklı düzeylerinde çalışmaktadır. "Stuck in set" perseverasyonda bu çalışma daha üst düzeylerde, aralıklı perseverasyonda orta düzeylerde, sürekli perseverasyonda daha alt düzeylerdedir.

Andeasen'e göre, perseveratif konuşma, "kelimelerin, düşüncelerin, ya da objelerin dirençli tekrarlamasıdır; hasta özel bir kelime kullanır ve konuşma boyunca ona sürekli geri döner" şeklinde tanımlanır.

Dopaminerjik hiperaktivite şizofreninin prodüktif semptomları ile ilgilidir. Perseverasyon da, dopamine bağlı bir fenomen olabilir. Davranışın dinamik tekrarı, dopamin agonistleri (amfetamin, metilfenidat, apomorfin, vb.) tarafından da oluşturulur. Dopamin agonistleri kullanılarak yapılan kontrollü çalışmalar, şizofrenik hastalarda metilfenidat infüzyonundan sonra sözcüksel perseverasyonun arttığını, amfetamin infüzyonundan sonra ise normal kişilerde şizofreniklere benzer değişikliklerin ortaya çıktığını göstermiştir. Hem insanlar, hem de hayvanlar üzerinde yapılan bu çalışmalar sonucunda, davranışsal perseverasyonun farklı formlarında bir dopaminerjik mekanizmanın kuvvetle işin içinde olduğu düşünülmektedir. Dopamin agonistlerince oluşturulan perseverasyonun anatomik lokalizasyonu henüz belirlenememiştir. Fakat hem dorsal hem de ventral striatumdaki hiperdopaminerjik aktivitenin, hayvanlarda stereotipik ve tekrarlayıcı davranış paternleri gelişimininin temelinde olduğu bilinmektedir. İnsanlarda striatumun tekrarlayıcı davranış ile ilişkili olduğu akla yatkın görünmektedir. Şizofrenik perseverasyondaki striatal ilişki, istemli motor aktivitenin bozulması ile birlikte olan perseverasyonla da yakından ilgilidir.

Şizofrenideki kognitif nöropsikolojik yaklaşımlar spesifik klinik belirti ve semptomların temelindeki nöropatofizyolojiyi ve kognitif defisitleri açıklamaya çalışmaktadır. Şu anda, perseverasyonun frontal kortikal hipofonksiyon ve striatal dopamin mekanizmalarından oluştuğunu varsaymaktayız. Shallice tarafından oluşturulan kognitif model, perseverasyonu kontrollü bilgi sürecinin hatasından kaynaklanan kusurlu bir cevap olarak görmektedir. Bu modelin avantajı, nöronal yapıların haritalandırılmasının kolay olmasıdır. Şizofrenideki perseverasyon nöronal düzeyde frontal kortikostriatal aktivite ile ilişkilidir. Şizofrenide otomatik kortikostriatopallidotalamik süreç devam ederken, kontrollü süreç bozulmuştur. Çünkü şemanın frontal kortikal spesifikasyonunda bozulma vardır. Aktive edilmiş ilk şema tekrar tekrar geçilir.

GENEL OLARAK DÜŞÜNCE BOZUKLUKLARI VE HEZEYANLAR

Normal düşünce: Bir problem ya da bir iş, görev veya eylem tarafından başlatılan fikir, sembol ve çağrışımların belli bir mantık düzeni içinde hedefe yönelmiş biçimde akışıdır.

Düşünce bozuklukları çeşitli tiplerdedir. Çağrışım bozuklukları da düşünce bozuklukları içinde incelenir. Düşünce bozukluklarını;

a) Düşüncenin şeklinde bozukluk,
b) Düşüncenin içeriğinde bozukluk,
c) Çağrışımların yapısında bozukluk,
d) Çağrışımların akışında bozukluk,

e) Konuşmanın tipinde bozukluk şeklinde incelemek mümkündür (Kaplan, 1985).

a) Düşüncenin şeklinde bozukluk (Kaplan, 1985)

1. Formal Düşünce Bozukluğu: Neolojizm, çağrışımların gevşemesi ya da kopması ile karakterizedir.
2. Mantıksız Düşünme: İçsel çatışmaların doğrultusunda oluşan, rasyonel bağlantıları olmayan düşünme şekli
3. Dereistik düşünce: Geçmiş yaşam tecrübesi ve mantıkla uyumlu olmayan zihinsel aktivite.
4. Otistik düşünce: Gerçekle bağlantısı olmayan, daha çok içsel arzuyla yüklü düşünce şekli. Dereizm ile benzer yönleri vardır.

b) Çağrışımların yapısında bozukluk (Kaplan, 1985)

1. Neolojizm: Psikolojik sebeplerle yeni kelime türetmek.
2. Kelime Salatası: Kelime ve cümlelerin bir anlam vermeyecek şekilde karıştırılması.
3. Yandan cevaplar (Bkz. Ek sözlük).
4. Çevresel konuşma (Bkz. Ek sözlük).
5. Enkoherans (Bkz. Ek sözlük).
6. Perseverasyon (Bkz. Ek sözlük).
7. Kondanzasyon (Metin içine bakınız).
8. Çağrışım gevşemesi, kopukluğu: Düşüncenin, hedefsiz, belirsiz ve mantıksız biçimde akışı.
9. Yoldan çıkma (derailment): Düşüncenin akışında, blokaj olmadan derece derece ya da ani bir deviasyon, sapma.

c) Çağrışımların Akışında Bozukluk (Kaplan, 1985)

1. Fikir Uçuşması: Süratli bir sözelleştirme (rapid verbalization) vardır. Hasta bir fikirden diğerine kayar.
2. Klang çağrışım (Metin içine bakınız).
3. Blokaj (Metin içine bakınız)
4. Basınçlı konuşma (Metin içine bakınız).
5. Düşünce fakirliği: Düşüncenin içerik olarak azalması, sınırlı hale gelmesi.
6. Karmakarışık (Muddled) konuşma: Konuşma akıcıdır farklı düşüncelerin, farklı farklı elementleri aynı konuşma içinde bulundurulur, karıştırılır.

d) Düşünce ifadesinde bozukluk (Kaplan, 1985)

1. Motor afazi: Organik beyin bozukluklarında görülen, anlamanın korunduğu ancak konuşmanın bozulduğu durum.

2. Sensorial afazi: Kullanılan kelimelerin anlamının bilinemediği, anlamanın olmadığı afazi şekli.
3. Nominal afazi: Bir nesnenin isminin doğru biçimde hatırlanmasında güçlük.
4. Sentaktik afazi: Kelimelerin sıralamasının doğru yapılamaması şeklindeki afazi.

e) Düşüncenin İçeriğinde bozukluk

1. Majik Düşünce: Düşünce, kelime veya eylemlerin, bazı mistik uygulamalar ve yöntemlerle değiştirilebildiğini söylemek.
2. Konuşma içeriğinde fakirlik: Gereksiz tekrarlar, anlaşılması güç cümleler ve müphemlik nedeniyle konuşma anında çok az bilgi vermek.
3. Aşırı önemsenen (overvalued) fikirler: Hezeyan düzeyinde olmasa da aşırı biçimde önemsenen fikirler.
4. Hezeyan: Belli bir kültürde, kültürel yapıyla ve hastanın bilgi düzeyi ile uyumsuz ve mantıklı düşünceyle değiştirilemeyen yanlış inançlar.

- Saçma (bizarre) hezeyan: Absürd derecedeki yanlış inançlar.
- Mizaçla uyumsuz hezeyan: Örneğin disforik bir hastanın, kendisinin dünyanın kurtarıcısı olduğu için öldürülmek istendiğini söylemesi.
- Nihilistik hezeyan: Dünyanın, başkalarının veya kendisinin olmadığına inanmak.
- Yoksulluk hezeyanları: Dünyada hiçbir şeyde mülkiyeti olmadığı yolunda hezeyanlar.
- Somatik hezeyan: Vücudun fonksiyonları ile ilgili yanlış inanç.
- Sistematik hezeyan: Farklı olayları bir olay ya da konu etrafında birleştiren hezeyan.
- Büyüklük hezeyanı: Kendisinin önemini abartan nitelikte hezeyan.
- Persekùsyon hezeyanı: Başkasından kötülük göreceği yanlış inancı.
- Referans hezeyanları: Başkalarının konuşmalarında kendisine atıflar yapıldığı şeklinde hezeyan.
- Değersizlik hezeyanları: Kendini işe yaramaz bulma.
- Kontrol edilme hezeyanları: Başkaları tarafından kontrol edildiği şeklinde hezeyanlar.
- Sadakatsizlik (infidelitiy) hezeyanları: Patolojik bir kıskançlık neticesi, eşinin ya da beraber olduğu kişinin kendini aldattığı yanlış inancı.
- Paranoid hezeyanlar: Persekùsyon hezeyanlarının doğmasına neden olan aşırı şüphecilikle giden hezeyanlar.

5. Düşünce ile aşırı meşguliyet: Özel bir fikir veya düşünce etrafında, belli bir duygusal yüklülükle dönüp durmak.
6. Hipokondri: Gerçek bir organik patolojiye dayanmadan kişinin kendi sağlığı ile ilgili konuları abartması.

7. Obsesyon: Mantıklı bir gayretle ortadan kaldırılamayan, karşı konulamayan duygu, düşünce ve impulsların patolojik ısrarı.

Algılama Bozuklukları:
Şizofren hastalar değişik algısal bozukluklar yaşarlar. Bu bozuklukların temelinde hastanın aşırı biçimde uyarı yoğunluğu ortasında kalması vardır.
Hastaların %15'i kendiliğinden bazı duyusal değişiklikler hissettiklerini bildirirler. bu değişiklikler bütün duyularda olabilir. Işığa ve sese aşırı duyarlılık, tat ve koku duyusunda değişmeler bu tür duyusal değişmelerdir.

Hallüsinasyonlar:
Şizofren hastalarda en sık görülen algılama bozukluğu işitsel hallüsinasyonlardır. Hasta sesleri tanıyabilir, tanımayabilir de. Sesler anlaşılmaz nitelikte ya da anlaşılabilir şekildedir. Bazı sesler elementer biçimdedir, tek tek sesler gelir. Bir çekiç ya da gıcırtı sesine benzer bir ses olabilir. Sesler vücudun bir organından ya da bir parçasından da gelebilir. ICD-IO'a göre, vücudun bir parçasından gelen sesler, iki kişinin kendi arasında, hasta hakkında tartıştığı sesler şizofreni için karakteristiktir. Sesler eleştirel nitelikte, komut verici veya tehdit edici şekilde olabilir. Bazı hastalar düşüncelerini işitmeye başlarlar. Hasta ne düşünse bunun ses haline geldiğini ifade eder.

Hastalar bazen Tanrının ya da şeytanın, kimi zaman da akrabalarının veya yakınlarının seslerini duyduklarını söylerler. Pek çok hasta sesleri tanıyıp anlayamadıklarını ifade ederler. Bazı paranoid hastalar sesleri anlasalar bile doktoruna bilgi vermemek için sesleri anlayamadığını söyler.

Daha seyrek olmakla birlikte şizofren hastalarda görsel hallüsinasyonlar da ortaya çıkabilir. Hasta ölmüş durumdaki ya da yaşayan akrabalarını görebilir. Bazen işitsel hallüsinasyonlarla birlikte, işitilen sesin geldiği kişi de görsel hallüsinasyon olarak ortaya çıkar (multimodal hallüsinasyonlar).

Bazen koku hallüsinasyonları ortaya çıkar. Genellikle hoş olmayan, seyrek bulunan kokular duyulur. Bazen de hasta kendi vücudunun, ya da vücudunun bir parçasının koktuğunu söyler.

Taktil hallüsinasyonlar en seyrek görülenleridir. Hasta vücudunun içinde, derisinin üzerinde böcekler gezindiğini derisinin ürperdiğini, yağlandığını söyler. Şizofren bir hasta zamanının çoğunu hallüsinasyonlarla meşgul olarak geçirir. Davranışları hallüsinasyonları yönünde olur.

Meşguliyet (occupational) tedavisi altındaki hastaların hallüsinasyonları yönünde daha az davrandıkları, hatta daha az hallusine oldukları görülmüştür.
Şizofrenlerin rüyalarının normallere göre daha renkli olduğu ifade edilmiştir. Rüyalarda sıklıkla aile üyeleri görülür (Lehman 1985). Rüyaların bazıları hastayı hoşnut edici, bazıları da kötü içeriklidir. Kötü içerikli ve hastaya hoşnutluk vermeyen rüyaların normal kişilere göre daha sık görüldüğüne dair bilgiler vardır (Lehman 1985).

Genel olarak Algılama Bozuklukları
Algılama, kişinin pasif değil aktif bir eylemidir. Kişinin, dış dünyanın ve kendi iç dünyasının farkında olma eylemine verilen isimdir.

Sağlıklı bir algılama için kişinin bilincinin açık olması, uyaran ve uyarının bulunması MSS'de organik ya da fonksiyonel bir bozukluğun bulunmaması gerekmektedir.

Algılamadaki bazı değişiklikler normalin dışına çıkmış gibi görünse de patolojik kabul edilemezler. Bunlara fizyolojik ya da fonksiyonel değişiklikler denir. Örneğin gündüz hayalleri (day dream), hipnopompik (uyanırken) ve hipnogojik (uykuya dalarken) görülen hallüsinasyonlar bu tip algısal değişikliklerdir. Patolojik anlamdaki algı bozuklukları ise, algının niceliksel ve niteliksel bozuklukları olmak üzere iki ana başlıkta incelenir.

Niceliksel değişmelerde, algılama hiç olmayabilir (körlük), artmış ya da azalmış olabilir.

Psikiyatride sık görülen algı bozuklukları ise daha çok niteliksel algılama bozukluklarıdır. Bunlar asıl olarak ikiye ayrılır: İllüzyonlar ve hallüsinasyonlar. İllüzyonlar, algıda yanılma, hallüsinasyonlar ise olmayanı algılamadır.
Hallüsinasyonlar beş duyuya ait olarak ortaya çıkar: İşitsel, görsel, kokusal, tatsal ve dokunsal.

İşitsel hallüsinasyonlar elementer nitelikte ya da bir konuşma biçiminde olabilir. Elementer niteliktekiler daha çok kulak çınlaması, kapı gıcırtısı ve tıkırtı şeklinde olur. Konuşma biçiminde olanlar ise en sık hastanın ismini çağıran, ona emir veren, küfreden nitelikte olabilir.

Şizofreni için en tipik işitsel hallüsinasyonlar iki ya da daha fazla kişinin hasta hakkında tartıştığının hasta tarafından işitilmesi ya da sürekli olarak hastaya komut veren seslerin işitilmesi şeklindedir.

Hallüsinasyonlar mizaca uygun olabilir ya da uygun olmayabilirler. Duygulanım bozukluklarında tabloya hallüsinasyonlar eşlik ederse, bunlar mizaca uygun hallüsinasyonlardır. Psikozdaki hallüsinasyonlar ise mizaçla uyumsuzdur. Görsel varsanılar daha çok organik bozukluklarda ortaya çıkar. Şizofrenide işitsel hallüsinasyonlardan sonra ikinci sırada görülür. Yaşlılarda daha sık ortaya çıkarlar. Küçük canlıların görüldüğü görsel hallüsinasyonlara liliputyen, korkunç yaratıkların görülmesine pantofobik, habire şekil değiştiren figürlerin görülmesine metamorfoz, karşıda kendisini görmeye otoskopi, aynada kendini görememeye negatif otoskopi denilir (Uygur, 1982).

Beş duyuya ait varsanılardan başka içorganlarla ilgili varsanılar, vestibüler varsanılar (hasta oturduğu yerde uçtuğunu söyler), duyum sınırını aşan varsanılar (uzak yerlerden gelen seslerin algılanması) ve refleks varsanılar olduğu da ileri sürülmüştür. Ayrıca içgörülü hallüsinasyon (hasta algılama bozukluğunun farkındadır, ancak hallüsinasyon ya da illüzyonun etkisinden kurtulamaz. Örnek: "Biliyorum bunlar gerçek değil, böyle sesler yok ama duyuyorum") ve yalancı hallüsinasyon (dişardaki bir nesneye bağlanmayan kendi içinden gelen hallüsinasyonlardır. örn: Hastanın kafasından ya da karnından sesler geldiğini söylemesi) terimleri de tariflenmiştir (Uygur 1982).

Afekt Bozuklukları: Şizofrenik hastada afekt küntdür ve bu durum şizofreninin en karakteristik belirtisini oluşturur. Ancak afektif küntlüğü tespit etmek güçtür. Bazen de afekt künt değil, sığ olabilir. Kimi zaman da afekt uygunsuzdur. Hasta babasının ölümünden bahsederken kahkahalarla gülebilir.

Şizofrenide hareket bozuklukları da görülür. Belli belirsiz bir ilgisizlik ve durgunluktan ağır bir hareket bozukluğuna kadar değişen nitelikte olabilir. Uzamış bir hareketsizlik, manyerizm, grimas, balmumu yumuşaklığı, verilen postürü muhafaza etme, katatoni, stereotipi görülebilir.

Hastalar amaca yönelik konuşmazlar. Çevresel konuşmalar, yandan cevaplar, enkoherans, kelime salataları, neolojizm, bloklar sık görülür. Konuşmada hastanın kendince bir anlamı olsa da bunun dışardan anlaşılması güçtür. Konuşma tekdüze bir seste, aynı tarzda ve monoton şekilde akar. Hasta konuşurken, özellikle paranoid tipte belirgin olduğu şekilde, gözleriyle çevreyi denetler, gözetler, ya da ısrarla, dik bakışlarla karşıdakinin gözüne bakar. Hasta konuşmayı yarım bırakıp odadan çıkabilir. Sonra tekrar içeri girebilir. Masanın üzerindeki başkasının çayını içebilir. Sosyal inhibisyon ortadan kalkmıştır. Ortalık yerde soyunup dökünmeye başlar. Orta yere işemeye veya mastürbasyona başlayabilir.

Bazı hastalarda ambivalans tipiktir. Hasta yerinde oturup oturmamaya, bir kelimeyi söyleyip söylememeye karar veremez. Konuşmak için ağzını açar, karar veremez, ağzı öylece kalır. Doktorun söylediklerine hem inanır, hem inanmaz. Hastanın öz bakımı düşmüştür. Haftalarca banyo yapmaz, traş olmaz, pejmurde bir halde dolaşır. İçgörüsü yoktur, içinde bulunduğu durumu kabul etmez, hastalığını inkar eder.

Bilişsel fonksiyonlarda, soyutlama ve algılama bozukluğu dışında bir bozukluk yoktur.

Soyut düşünce bozulmuştur. Düşünce çocuklardakine benzer şekilde somuttur. Genel bir ilgisizlik nedeniyle hafızada ve diğer bilişsel fonksiyonlarda da bozulma olduğu görülse de bu gerçek bir bozulma değildir.

Bazı hastalarda hezeyan, hallüsinasyon gibi pozitif belirtiler olmadan yalnızca negatif belirtilerle klinik tablo ilerler. Hastada sosyal çekilme, afektif küntlük belirgindir. Hasta işini, öğrenim durumunu kaybeder. Yemek yeme alışkanlıkları değişir. Kilo kaybedebilir.

Hastalar bazen intihar girişiminde bulunabilir; intihar girişimine genellikle planlamadan kakışırlar. Ama bu uzun süre intiharla ilgili düşünceleri olmadığı anlamına gelmez. Bu düşüncelerini apaçık söylemeseler bile bir şekilde iletebilirler. Ya da görüşme sırasında böyle bir mesaj verebilirler.

GENEL OLARAK SEMPTOMATOLOJİK DÜZEYDE AFEKTİF BOZUKLUKLAR

Afekt an be an duygusal değişiklikleri ifade ederken, mizaç, saatlerden yıllara kadar değişen geniş bir zaman aralığında kişinin var olan duygusal tonusunu, duygu durumunu ifade eder. Bir müzik parçasındaki benzetmeyle her bir nota afekti gösterirken, parçanın bütünündeki müzikal makam mizaca denk düşer. Emosyon ise belirgin bir olay ya da fikre karşı oluşan mizaç değişiklikleri ya da afektif tonusa işaret eder.

Aleksitimi ise, kuvvetli bir emosyon doğurması gereken olaylar karşısında kişinin belli belirsiz emosyonlar göstermesine denir.

Anksiyete, bir duygulanım bozukluğudur. Afektif, otonomik, visseral, algısal, bilişsel, ve motor belirtileri vardır. Anksiyöz kişiler, başkalarına göre olaylar karşısında şiddetli irkilme (startle) reaksiyonları gösterirler. İrkilme cevabı, uyarı yönünde, uyarıya karşı hızlı bir oryantasyon demektir (Yager 1989). Korkudan farkı belirli bir tehdit kaynağının bulunmamasıdır. Korkuda belirli bir

tehdit kaynağı mevcuttur.

Serbestçe gezinen (free-floating) anksiyete: Sürekli anksiyöz bir mizaç vardır. Anksiyetenin nedeni belirli değildir. Çok çeşitli olaylar anksiyeteyi başlatmakta etkili olabilir. Pek çok psikiyatrik semptomun bu anksiyeteye karşı bir savunma olduğu düşünülür. Karakterolojik ya da sürekli (trait) anksiyete uzun bir yaşam boyunca bir karakter özelliği olarak anksiyetenin varlığına işaret eder.

Seperasyon anksiyetesi: 7-8 aylık çocuklarda anneyle başka kişiler arasındaki farkların anlaşıldığı zaman, anneyi kaybetme korkusuna bağlı olarak gelişir.

Performans anksiyetesi: Kişinin iş yapacağı bir zamanda gelişen panik atağını agreve eden anksiyetedir.

Depresyon: Afektif bozuklukların içinde yer alan bir diğer belirtidir. Çeşitli şekillerde kendini gösterir.

Durumsal depresyonda, hasta karşılaştığı arzu edilmeyen bir olaya karşı akut başlangıçlı bir depresyon tablosu geliştirir. Normal yas reaksiyonu depresyondan farklı bir durumdur. Yakınlarının ölümü gibi bir kayba karşı kişide üzüntü, zayıflama belirtileri vardır ama depresyondaki gibi suçluluk v.b. belirtiler yoktur. Patolojik yas reaksiyonu ise yasın bir yıldan daha uzun sürmesi ile meydana gelir. Genellikle aşırı bağlı ve bağımlı olunan kişilerin kaybı ile ortaya çıkar.

Maskeli Depresyonlarda ise altta yatan uzamış bir yas reaksiyonu v.b. bir tablo nedeniyle, kişide psikolojik ve psikosomatik belirtilerin ön planda olduğu ve altta depresif semptomatolojinin saklandığı depresyon tipidir.

Anaklitik depresyonda ise, aynen küçük bir çocuğun annesini kaybettikten sonraki ağlama devresinden sonra gömüldüğü derin umutsuzluk ve yardımsızlık duygularına benzeyen tablodur.

Haz verici afekt belirtileri olarak da hipomanik ve manik belirtiler sayılabilir. Bunun dışındaki afektif semptomlar içinde ise öfke, irritabilite, düşmanlık ve kızgınlık duyguları sayılabilir.

Bunlardan başka künt afekt (spesifik bir olaya karşı azalmış afektif ifade), anhedoni (yapılan işlerden veya sıradan zevk araçlarından zevk alamama), uygunsuz afekt (düşünce içeriği ile uyumlu olmayan afektif ifade) ve ambivalan

afekt (bir fikir ya da olaya karşı birbirine zıt duyguları aynı anda duymak) sayılabilecek diğer duygulanım semptomlarıdır.

Farklı kültürlerde şizofreni belirtileri farklı bir tablo çizmektedir. Özellikle az gelişmiş ülkelerle gelişmiş ülkeler arasındaki farklılıklar önemlidir. Bu iki grup ülke arasında şizofreninin kliniği kadar prognozu da farklıdır. Azgelişmiş ülkelerde prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir.

FARKLI KÜLTÜRLERDE ŞİZOFRENİNİN İLK BELİRTİLERİ

Farklı kültürlerde şizofreninin hangi semptomlarla başladığı hep merak konusu olmuştur. Ancak bunu belirleyecek bir çalışma çok merkezli ve pekçok hastayı kapsayan nitelikte olması gerektiği için bir türlü yapılamamıştır. 25 yıl önce başlayıp sonuçları alınmış geniş kapsamlı tek bir çalışma vardır. Bu çalışma Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından Uluslararası Şizofreni Pilot Çalışması (IPSS) adıyla organize edilip tamamlanmıştır. IPSS 9 farklı ülkeden 1200 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çin, Kolombiya, Çekoslovakya, Danimarka, Hindistan, Nijerya, Rusya, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri bu çalışmaya katılan ülkeler olmuşlardır. Görüldüğü gibi bu 9 ülke içinde hem gelişmiş, hem de az gelişmiş ülkeler vardır. Hem batıdan hem de doğudan birtakım ülkeler aynı çalışmada birleşmiştir. Bu nedenle son yılların bu geniş kapsamlı ve pek çok yerde referans gösterilen çalışmasının sonuçlarını etraflı olarak irdelemekte yarar görüyorum (Sartorius 1986).

Genel bir değerlendirme yaparsak, şizofreninin bütün semptomlarının, hem az gelişmiş hem de gelişmiş, hem doğudan hem de batıdan bütün ülkelerde görüldüğünü farkediyoruz. Gelişmiş ve az gelişmiş ülkeler arasında paralellik gösteren en önemli belirtiler Schneider'in birinci sıra semptomlarıyla hezeyanların bir grubudur. Bunun dışındaki belirtiler (afektif belirtiler, hallüsinasyonlar ve diğer bir grup hezeyan) yönünden iki grup ülke arasında bir benzerlik olmakla birlikte ileri dereceden bir benzerlik yoktur. En önemli farklılıklar ise hallüsinasyonlar, bir iki hezeyan cinsi ve afektif semptomların bazılarındadır.

Örneğin afektif semptomlar ele alınırsa karşımıza şu tablo çıkmaktadır. Depresif mizaç gelişmiş ülkelerde daha sık iken, sabah erken uyanma az gelişmiş ülkelerde fazladır.

Hallüsinasyonlardan, görsel ve işitsel hallüsinasyonlar az gelişmiş ülkelerde daha sıktır.

Hezeyanları değerlendirdiğimizde ise delüzyonel mizacın, primer nitelikli hezeyanların, suçluluk hezeyanlarının, hipokondriyak hezeyanların gelişmiş ülkelerde daha sık olduğunu görüyoruz. İlginç bir nokta da kültüre özgü bazı hezeyanların dışında hiçbir hezeyan çeşidinin az gelişmiş ülkelerde, gelişmiş ülkelere göre daha sık olmamasıdır.

Şizofreni semptomlarının gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerdeki karşılaştırması aşağıda özetlenmiştir.
(Sartorius 1986) (Semptomlar şimdiki durum muayenesi (PSE-9)'nden alınmıştır.

Afektif

Depresif mizaç	Gelişmiş ülkede	>>	az gelişmiş ülkede
Sabah kötü hissetme	"	=	"
Erken uyanma	"	<<	"
Mizaçta yükselme	"	>	"
Grandiyözite	"	=	"

Schneider birinci sıra semptomları

Düşünce sokulması	Gelişmiş ülkede	>	az gelişmiş ülkede
Düşünce yankılanması	"	>	"
Düşüncenin çekilmesi (withdrawal)	"	=	"
Düşüncelerin okunması	"	>	"
Üçüncü bir kişinin sesini duymak	"	<	"
Kontrol edilme hezeyanları	"	=	"

Hallüsinasyonlar

İşitsel hallüsinasyonlar	Gelişmiş ülkede	<<	az gelişmiş ülkede
Dissosiatif hallüsinasyonlar	"	>	"
Görsel hallüsinasyonlar	"	<<	"
Koku hallüsinasyonları	"	=	"
Tat hallüsinasyonları	"	=	"

Hezeyanlar

Hezeyanlı mizaç	Gelişmiş ülkede	>	az gelişmişülkede
Referans sanrıları	"	=	"
Hezeyanlı yanlış yorumlama	"	>	"
Persekusyon hezeyanları	"	>	"
Grandiyöz hezeyanlar	"	=	"
Mistik hezeyanlar	"	=	"
Kültüreözgü hezeyanlar	"	<	"
Jalustik hezeyanlar	"	=	"
Seksüel hezeyanlar	"	=	"
Fantastik hezeyanlar	"	>	"
Suçluluk hezeyanları	"	>	"
Depersonalizasyon	Gelişmiş ülkede	=	az gelişmiş ülkede
Hipokondriyak hezeyanlar	"	>	"
Katastrofi	"	>	"
Sistematik hezeyanlar	"	>>	"
Hallüsinasyon ve hezeyanlarla aşırı meşguliyet	"	>>	"

Açıklama

Gelişmiş ülke hastalarında çok sık	"	>>	"
Az gelişmiş ülke hastalarında çok sık	"	<<	"
Gelişmiş ülke hastalarında sık	"	>	"
Azgelişmiş ülke hastalarında sık	"	<	"
Azgelişmiş ve gelişmiş ülke hasalarında aynı sıklıkta	"	=	"

IPSS çalışmasında ICD-9 sınıflandırması kullanılmıştır. Bu sınıflandırmada, paranoid şizofreni, ayrışmamış şizofreni, akut şizofrenik epizot, katatoni, hebefreni, basit tip şizofreni, rezidüel şizofreni, şizoafektif tip, latent şizofreni alttipleri vardır. Bu alt tiplerin gelişen ve gelişmekte olan ülkelerdeki nisbi oranları şu şekildedir.

	Katat.	paranoid	epizotik	laten	trezidüel	şizoafektif	basit	hebefrenik
Gel. Ülke	0.3	22.9	40.3	1.8	4.0	3.2	1.6	4.3
Azgel.Ülke	1.2	33.5	10.9	5.3	0.9	8.1	2.9	13,0
Toplam(ort)	5.2	28.8	23.8	3.7	2.3	5.9	2.4	9.2

	Diğer	Belirlenemeyen
Gelişmiş ülkeler	4.3	7.3
Azgelişmiş ülkeler	22.0	2.2
Toplam	14.3	4.4

Şizofreni tipi yönünden ülkeler arasındaki en önemli farklılık katatonik tiptedir. Gelişmiş ülkelerde katatoni sıktır. Her 9 şizofrenden birisi katatonik şizofrenidir. Bir diğer önemli farklılık da akut şizofrenik epizot yönündendir.

Gelişmiş ülkelerde bu tanıaz gelişmiş ülkelere göre 4 kat fazladır. Azgelişmiş ülkelerde ise daha çok hebefrenik şizofreni, şizoafektif bozukluk fazladır. Farklı ülkelerde yıllık insidansı aktaracak olursak karşımıza Tablo 1'deki sonuçlar çıkar.

Tablo 1: Farklı ülkelerde yıllık insidans

	Şizofreni ve ilgili hastalıklar birlikte			Yalnızca şizofreni		
	Erkek	Kadın	Ort.	Erkek	kadın	Ort.
Aarhus (Danimarka)	1.8	1.2	1.5	0.9	0.5	0 . 7
Dublin (İrlanda)	2.3	2.1	2.2	1.0	0.8	0 . 9
Honolulu	1.8	1.4	1.6	1.0	0.8	0 . 9
Moskova (Rusya)	2.5	3.1	2.8	1.0	0.8	0 . 9
Nagazaki (Japonya)	2.3	1.8	2.0	1.1	0.9	1 . 0
Nothingam (İngiltere)	2.8	1.5	2.2	1.7	1.2	1 . 4

* Her 10 000 kişide verilmiş orandır.

Yıllık insidans oranları Tablo 1'de iki şekilde verilmiştir. İlkinde şizofreni ve beraberinde şizofreni spektrum bozukluklar alınmış, ikincisinde ise yalnızca şizofreni değerlendirilmiştir. O nedenle ikinci grupta insidans ilk gruba göre daha düşüktür. Hem birinci hem de ikinci grupta ülkeler arasında şizofreni insidansı açısından önemli bir farklılık yoktur. Şizofreni spektrum bozukluklar açısından en yüksek insidans Moskova'dadır. İnsidansın en düşük olduğu bölge ise Aarhus'tur. Ancak Aarhus'taki düşük insidansın ne kadar gerçeği yansıttığı tartışılabilir. Çünkü Danimarkalılar şizofreni tanısı koymakta çok çekingen davranmaktadırlar.

Gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerdeki takip çalışmalarında ilginç bir sonuç ortaya çıkmıştır. İki yıllık bir takip süresinin sonunda gelişmiş ülkelerde prognozun

daha kötü olduğu görümektedir. Gelişmiş ülkelerde prognozu kötü olan olguların oranı %40 iken, az gelişmiş ülkelerde bu oran %24'dür. Prognozu nispeten iyi olan olguların oranı ise gelişmiş ülkelerde %39, az gelişmiş ülkelerde %56'dır. Prognozu ne iyi ne de kötü olan olguların oranı ise hem gelişmiş, hem de az gelişmiş ülkelerde eşittir. Az gelişmiş ülkelerin şizofrenleri uzun takip devrelerinde hem daha seyrek rölaps göstermekte, hem de daha uzun süre remisyonda kalmaktadır. Bunun nedenlerinden birisi az gelişmiş ülkelerdeki spontan sosyal destek sistemidir. Geniş aile yapısı ve nüfusun kırsal kesimde yoğunlukta olması spontan sosyal destek sisteminin en önemli iki ayağıdır.

Görüldüğü gibi gelişmekte olan ülkelerde şizofreni tablosu ve prognozu, gelişmiş ülkelerden farklıdır. Gelişmekte olan ülkeler psikiyatrik problemlerinin çözümünde gelişmiş ülkelerden farklı stratejiler üretmelidirler. Ülkemiz gelişmekte olan bir ülkedir. O nedenle bu yöndeki bilgileri özet olarak da olsa burada bir parantez açarak aktarmakta yarar görüyoruz.

GELİŞMEKTE OLAN ÜLKELERDE RUH SAĞLIĞI HİZMETLERİNİN DÜZELTİLMESİNE YÖNELİK ÖNERİLER:

Gelişmekte olan ülkelerde çok ağır sosyal ve ekonomik problemler vardır. Bir yanda geniş aile yapısı halen ağırlığını korurken, diğer yanda, azımsanmayacak bir kesimde de çekirdek aile yaşamını sürdürmeye çalışmaktadır. Bazı insanlar hastalıklarını tıbbi olmayan yöntemlerle çözmeye alışmakta ve sonuçta hastalıkları kronisite kazanmaktadır. Diğer bazı insanlar ise iyi işlemeyen bir sağlık sistemi içinde problemlerini çözmeye yönelmektedirler.

Şehirler, her türlü sağlıksızlığı barındıracak şekilde insan çekmeye devam etmekte ve milyonluk "köyler" haline dönüşmektedir. Şehirde kimi zaman aileler daha kolay parçalanmakta, baba sıklıkla dışarıda çalışmakta ve eve zaman zaman uğramaktadır. Ailenin ekonomik gücü zayıftır ve köydeki problemler şekil değiştirerek şehirde de devam etmektedir.

Azgelişmiş ülkelerde psikonörotik bozukluklarla, kişilik bozuklukları gelişmiş ülkelerdeki kadar dikkat çekici değildir. Çünkü azgelişmiş ülke insanları kendilerini ruhsal bir probleme sahip kişi olarak kabul etmek istemezler.

Bu nedenle bu grup bozuklukların içinde tedavi için hekime giden kişi sayısı düşüktür. Toplum içinde normal kişilermiş gibi görülürler. Bu durum çoğu zaman dışarıdan azgelişmiş ülke popülasyonunun normalden sapma gösterdiği

biçiminde yorumlanır. "Normal kişiler" arasındaki bu yaygın davranışın özellikle azgelişmiş ülkelerin şehirlerinde görüldüğünü belirtmek gerekir. Bazı çalışmalarda bir tür antisosyal davranışın bazı durumlarda toplumda "başarı" sağlamak için gerekli olduğu sonucu da çıkarılmıştır.

Bazı kişilerde de psikosomatik yakınmalarla giden bir tür hastalık davranışının (illness behavior) yaygın olduğu görülmektedir. Bu davranış şehirlerde çok yaygındır. Genel hastane kapıları bu kişilerce aşındırılmaktadır. Her kliniğin bu tür müdavimleri vardır. Azgelişmiş ülkelerde poliklinik hastalarının 1/5'i bu tür hastadır.

İkinci grup hastalıklar, ağır nöropsikiyatrik hastalıklar grubudur. Bunlar arasında psikoz, epilepsi, mental retardasyon, ilaç madde ve alkol bağımlılıkları sayılabilir. Bu hastalarda temel problem sürgit nitelikte bir bozukluk, hastalığın inkarı, sosyal uyumsuzluk, agresyon, homisid ve inhibe edilemeyen seksüel davranışlardır. Hastalar devamlı bir bakıma ihtiyaç gösterdikleri gibi ailelerinde tam bir sosyal ve ekonomik yıkıma neden olurlar. Bazı hastalar toplumdışı yaşam içine sürüklenirler. Kimi psikiyatri hastaneleri kronik hastalarla dolar, bu ağır yük nedeniyle hastanelerin akut hastalara bakım ve tedavi gücü zayıflar. Mevcut yataklar önerilen oranların çok altında olduğundan hospitalizasyon için sıra bekleyen hastaların ve ailelerin baskısı yüzünden, yatan hastaların tedavisi tamamlanmadan taburculuğu (prematüre discharge) yapılır. [Dünya Sağlık Teşkilatı psikiyatri yatak sayısını her 1000 kişiye 1 yatak olarak önermiştir. Ülkemizdeki yatak sayısı ise nüfusu bizim nüfusun onda biri olan Danimarka'daki yataklar kadardır (Ülkemizdeki aktif yatak sayısı 8000'den aşağıdadır)]. Bazen de aile hastayla başetme yollarını bilemediğinden, ya da bu konuda çaba sarfetmek istemediğinden hastasını çok çeşitli yollar deneyerek hastaneye bırakmakta, geriye almamakta ve hastasının hastanede tıbbi gerekçe olmadan uzun süre kalışına neden olarak hastalığa kronisite kazandırmaktadır. Bazı aileler hastasını hastaneye yatırdıktan sonra adres değiştirmekte, hastane ve hastayla bağlantısını kesmekte, bazıları hastalarını hastane bahçelerine bırakıp kaçmakta, diğer bazıları hastalarının psikiyatrik öyküsünü bilinçli olarak ağırlaştırmakta (hasta evimizi yaktı, intihara kalkıştı, babasını bıçakladı gibi), kimisi de hastayı bilinçli olarak suça teşvik edip adli vaka haline getirip bu yolla uzun süre hastanede tutmaya çalışmaktadır. Ülkemizdeki psikiyatri hastaneleri bu konuda zengin bir laboratuvar niteliğindedir.

Epileptik hastalardaki önemli problemler ise epilepsinin histerik nöbetlerle karıştırılmasıdır. Hastalığın impulsif ve agresif niteliği onunla başetmeyi daha da zorlaştırmaktadır. Ülkemizde epileptik hastaların çok sık olarak ateşe düşüp

yandıkları gözlenir. Isınmanın sobalarla olduğu ülkemizde özellikle köy ve kasabalarda bu problemle karşılaşmak hiç de seyrek değildir.

Fonksiyonel psikozlar en düşük prevalansa sahip hastalık grubudur. Psikiyatri hastanelerindeki hastaların 2/3 hatta 3/4'nü oluştururlar. Özellikle kırsal kesimde, tıbbi olmayan geleneksel yöntemlerle "tedavi" edilmeye çalışılır. Hasta, agresif yapısı, paranoid sanrıları, oradan oraya koşuşturması, elbiselerini yırtması, soyunması ile yakın çevresini felce uğratır. Şehirlerde hızla hastaneye ulaştırılabilen bu olguların köyde en azından bir süre değişik şekillerde zapt edilmeye uğraşıldıklarını görüyoruz. Kimi hastalar elleri bağlanmış, ağızlarına bant yapıştırılmış, dövülmüş ve yanına iki jandarma verilmiş vaziyette hastaneye getirilirler. Bazılarının da evlerde karyola demirlerine bağlanarak günlerce, aylarca yaşatıldığını görüyoruz. Hatta bir hastanın bağlanmaya o kadar alıştığını ve sonunda hastaneye yattıktan sonra da kendisinin bağlanmasını istediğini, aksi durumda uyuyamayacağını söylemektedir.

Azgelişmiş ülkelerde psikiyatri uzmanları seyrektir. Ayrıca nitelikli yardımcı sağlık personelinin bulunması ve eğitimi önemli bir sorundur. Yardımcı sağlık personelinin hastayla baş etmek konusunda son derece eğitimsiz olduğu ve kendi başına, kendi yöntemleriyle hastayla başa çıkmaya çalıştığı görülmektedir. Bu personelin içinde kendi yapması gereken işi hastaya yaptıran, hastaya sert davranan, hastanın tedavisini olumsuz yönde etkileyen, bu nedenle de hastaları hastaneye tekrar yatmaktan aşırı korkar hale getiren çok kişi vardır. Personelin bu tavrı hastayla baş etmekteki yetersizliklerinden kaynaklanmaktadır. Bir ikinci neden de bu kişilerin işe alınırken seçilmeden alınmış olmalarıdır. Bir psikiyatri hastanesinde her an hastayla beraber olacak kişilerin, sıradan bir yerde çalışacak kişilerden farklı olması gerekir.

Azgelişmiş ülkelerde psikiyatrideki en önemli hizmetin, psikiyatrik tedaviyi primer sağlık hizmeti içine entegre etmekten geçeceğini söylemek gerekiyor. Pratisyen hekimlerin psikiyatri konusunda eğitilmeleri çok önem taşımaktadır. Özellikle psikosomatik hastalığı olan hastalara vitamin preperatları yazarak onların hastalığını iyice pekiştirdikleri bazı hekimlerimize yeniden hatırlatılmalıdır. Hekimin hastasına mutlaka ilaç vermek zorunda olmadığı bilinmelidir.

Önceki sayfalarda da anlatıldığı gibi, şizofreni prognozunun azgelişmiş ülkelerde daha iyi olduğu anlaşılmıştır. Ancak bazı araştırıcılara göre bu durum yalnızca klinik olarak hafif şiddetteki şizofren olgularda söz konusudur. Şiddetli olgularda prognoz gelişmiş ülkelerdekinden daha iyi değildir. İyi prognozu etkileyen en önemli faktör geleneksel sosyal yapıdır. Hastanın çevresi az

gelişmiş ülkelerde her zaman daha fazla destekleyici, hoşgörülüdür. Hastayı kendilerinden izole etmezler, ayırmazlar, hastanelere terk etmezler ve uzun süre reddetmezler. Azgelişmiş ülkelerde bireyden beklenenler daha azdır. Dolayısıyla hastadan beklenenler gelişmiş ülkelerdeki kadar olmayacaktır. Bu da prognozu olumlu yönde etkileyecektir (Murphy, 1982). Azgelişmiş ülkelerde hastaların sosyal entegrasyonları daha kolaydır. Hastalar daha kolay biçimde işlerine dönerler, işlerini yapabilir hale gelirler. Bunun en önemli nedeni hastadan beklentinin fazla olmamasıdır. İş yapabilir hale gelen hastanın özgüveni artar, toplumsal olarak değerinin yükseldiğini düşünür. Bir toplumdaki işsizlik oranının şizofreni prognozunu etkileyen önemli bir belirleyici olduğu söylenmektedir. Düşük işsizlik/yüksek işçi talebi oranının, o toplumdaki şizofreni prognozunu olumlu yönde etkileyen bir faktör olduğu görülmektedir. Çünkü bu durum hasta bir kişinin çalışma fırsatı elde etmesine neden olur. Bunun tersi ise, yani yüksek işsizlik/düşük işçi talebi oranı, prognozu olumsuz yönde etkiler.

Azgelişmiş ülkelerde tarım ana istihdam sektörlerinden birisidir. Tarımda çalışabilmek için teknik beceri sahibi olmak gerekli değildir. Hasta bir kişi, ailesinin ya da başka birisinin tarım işletmesinde rahatlıkla iş bulabilir.

Sri Lanka'da yürütülen bir çalışmada iyi prognozun;

a) Büyük, toleranslı ve kuvvetli ailelere,
b) Kısa süreli tedavilere ve bunun sonunda da hastaya dolaylı ya da doğrudan verilen hastalığın uzun sürmeyebileceği mesajlarına,
c) Hastanın, tedavinin uzun süre devam etmeyeceğine ve sonunda remisyonun geleceğine inandırılmasına bağlı olduğu ifade edilmiştir.

Azgelişmiş ülkelerde hasta bir kişi genellikle toplumdan ayrı tutulmaz, izole edilmez. Geniş ailelerde bu tür hastaların bakımı her zaman için daha kolaydır.

ŞİZOFRENİNİN SEYRİ

Şizofren hastalarda prognozun genel olarak iyi olmadığını söyleyebiliriz.
Bleuler şizofrenlerin %25'inin iyileştiğini, %25'inin birkaç semptomu kaldığını, %25'inin aşırı kişilik yıkımı gösterdiğini, %25'inin de bunama gösterdiğini bildirmişti. Bugün için bu kötümser tabloda çok fazla bir düzelme olmamıştır. Hastaların, antipiskotik idame ve profilaktik tedaviye devam ettikçe prognozunun daha iyi olacağını söylemeye gerek yoktur.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda hastalığın iyi ve kötü prognozu arasındaki farklar daha iyi belirlenmiştir. Aşağıdaki tablo bu durumu özetlemektedir.

Tablo: Şizofreniform bozukluk ve şizofreninin prognozlarımın karşılaştırılması

	İyi Prognoz	Kötü prognoz
Tanı	Şizofreniform Bozukluk	Şizofreni
	Akut şizofreni	Proçes şizofreni
	Şizoafektif şizofreni	Nükleer şizofreni
	Reaktif şizofreni	Kronik şizofreni
	Remisyonları olan	Remisyonu olmayan
	Şizofreni	Şizofreni
Prognoz kriteri		
Başlangıç		
Presipitan faktör	Akut	Sinsi
Premorbid uyum	Var	Yok
Konfüzyon	İyi	Kötü
Afektif belirti	Var	Yok
Evlilik	Var, başat	Künt afekt
Ailede afektif	Evli	Bekâr, Dul
Hastalık	Var	Daha az var
Ailede şizofreni	Yok yada seyrek	Var

Son yıllarda şizofreninin gidişi ile ilgili olarak ortaya yeni bir tanı kategorisi atılmıştır. Daha doğrusu bu kategori özellikle Rusya'da çok uzun süreler kullanılmış ve son 5 yılda batı psikiyatristlerinin tartışmaya katılmalarıyla daha fazla gündeme gelmiştir. Bu ilginç konuyu buraya almakta yarar görüyorum.

YAVAŞ İLERLEYEN ŞİZOFRENİ

Bu klinik tip, Rus psikiyatrlarından Snezhnevsky tarafından ortaya atılmış ve kendi okulu tarafından ısrarla savunulmuştur. Hatta bu yüzden batı dünyasının psikiyatrları ile Rus meslektaşları arasında bazı tanınmış dergilerde karşılıklı uzun tartışmalar, yavaş ilerleyen şizofreni konusunu aşıp ülkelerin politik sistemlerini eleştiren bir konuma bürünmüştür.

Snezhnevsky okuluna göre yavaş ilerleyen şizofreni hastalığın bir alt grubudur. Bu klinik tablo hiçbir zaman hastalığın ilk dönemine ait geçici (prodromal) belirtiler olarak alınmamalıdır. Hastalık primer ve endojen nitelik gösterir. Yıllar süren bir gelişme, ilerleme devresi vardır. Latent döneminde belirtiler subklinik bir formda ilerler, aktif dönemde bu belirtiler manifest hale felirler. Daha sonra bir stabilizasyon dönemine girilir ve psikotik belirtiler bu dönemde yavaş yavaş, derece derece azalır. Sonuçta hastalık rezidüel döneme girer.

Rus yazarlara göre batı literatüründe de yavaş ilerleyen şizofreniye benzer kilinik tablolardan başka isimler altında bahsedilmektedir. Örneğin "borderline şizofreni", "pseudo nörotik şizofreni" bunlardan bazılarıdır. Onlara göre bu tablo şu özellikler gösterir. DSM III' de yavaş ilerleyen şizofreni tanımlamasıyla paralel düşebilecek bir tanı grubu şizofreni başlığı altında yoktur. Ancak 1940'lı ve 60'lı yıllarda Amerikan psikiyatrisi içinde "şizofrenik karakter" diye anılan tanımlamalar belki yavaş ilerleyen şizofreniyi karşılayabilir. DSM-III'de ise daha çok kişilik bozuklukları bu tanımlamaya yakındır. Örneğin, şizotipal kişilik bozukluğu veya borderline kişilik bozukluğu bu çerçevede değerlendirilebilir. Bu iki grup kişilik bozukluğu aslında, latent, basit psödonörotik ve rezidüel şizofreni tanımlamalarını kısmen kapsar. Ancak bu şizofreni gruplarının önemli bir kısmı dışarıda kalır. Yavaş ilerleyen şizofreni tanımlaması ise bütün bu grup şizofrenleri içine alabilir. Ancak yine de yavaş ilerleyen şizofreni tanımlamasına uyan klinik tablolar DSM-III' te bir klinik psikotik tablo olarak görülmemişlerdir. DSM-III bu tabloyu bir ölçüde yukarıda anılan kişilik bozuklukları içinde, bir ölçüde de semptomatik düzeyde şizofreni ya da psikoz anlayışı içinde değerlendirmiştir. Yavaş ilerleyen şizofrenide klinik tablo manifest hale gelmediği için tanı nasıl konulabilir? Bunun için Snechnevsky okuluna göre hastayı özel ve bütünleyici (integral) bir yaklaşımla ele almak gerekir. Yalnızca tek tek izole belirtileri ele alıp değerlendirmekten çok onları klinik zemin üzerinde alıp değerlendirmek uygundur. Tanıyı yalnızca semptom analizi yaparak koymak çok yanıltıcıdır, sonuç vermez. Premorbid kişilik, çocukluk gelişiminin, puberte ve adolesan döneminin özellikle göz önüne alınması gerekir. Garip, egzotik coşkular, ani karakter değişiklikleri, yapılan işlerden hafif hafif geriye çekilme, yaşam tarzında değişme, uğraşılarda değişme bu hastalığı ele verici en önemli belirleyicilerdir.

Tanıya ailede şizofren bulunması yardımcı olur. Sosyal adaptasyon güçlükleri, iş yapma potensinde düşme, entellektüel zayıflama ve insiyatif kaybının olması önemlidir.

Snezhnevsky okulunca bu değerlendirmelerin ışığında yavaş ilerleyen şizofrenik hastaların şu özellikleri gösterdikleri belirtilmiştir. Bu özellikler iki kategoride incelenmektedir. İlk kategoriler hastalığın daha çok endojen özelliklerini tanımlar. Bunlar süreç içinde endojen karakterde belirtiler doğurabilir ya da onlara dönebilir. İddiaya göre hastalık bu ikinci kategorideki tanımlamaların herhangi birisiyle başlayabilir.

I.1. Epizotik alevlenmeler sırasında, işitsel varsanı ve yanılsamalar,kişilerin halusinatuvar bir transformasyon ile algılanması, dokunsal ve koku varsanıları, etkilenme ve kötülük görmeye (persekúsyon) ilişkin rudimenter fikirler,

otokutanöz hezeyanlı algılamalar.
I.2. Düşünce bozukluğu: Düşüncenin okunduğu hissi (Rusçada mentesm), düşüncede blokaj (Rusçada svhperrunge), düşünce basmaları (flood), düşünce ve imajın akışında ve içeriğinde kontrolün kaybı, ambivalans, saçma sapan fikirler. Düşüncenin belli bir çerçeve içinde aktarılmasında güçlük, konuşmanın ana temasını vermekte güçlük, muhakeme zayıflığı.
I.3. Negatif semptomlar (rezidüel devre), tuhaf, garip fikirler, "astenik defisit"
II.1. Algılama şiddetindeki değişiklikler (hiperestezi v.b) nedeniyle abartılı bir kişilik, nörotik semptomlar ve bunu takip eden psikotik değişiklikler zaman zaman konsantrasyon güçlükleri, dikkat zayıflaması, aktivite azalması, motivasyon defekti, vital enerjide azalma, apati.
II.2. Histerik haller. Bu hastalarda bir disosiyatif bozukluğun ya da konversiyon reaksiyonunun ilk tipik bulguları ortadan kalkmış ve yerine daha çok kişilik bozukluğunu andırır bir tablo oturmuştur (yaygın somatik hipokondriyak değişikliklerin olduğu bir görünüm). Egzotik bir biçimde kusma, histerik anoreksiya denilen bir duruma işaret eder.
II.3. Obsesif-fobik haller: Basit fobilerden genelleşmiş anksiyete bozukluğuna kadar değişen bir spektrum içinde nörotik bir tablo gösterirler.
II.4. Hipokondriyak haller: Nörotik ve geçici karakterdeki yakınmalardan, hipokondriyak yanılsama, hipokondriyak obsesyonlara kadar değişen bir tablo vardır. Yakınmalar farklı organlarda farklı biçimlerde olabilir ve bunların yoğunlaştığı organlar zaman içinde değişebilir.
II.5. Depersonalizasyon hali: Nörotik depersonalizasyondan daha ileri boyuttadır. Nörotik depersonalizasyon sıklıkla geçici bir durumdur. Halbuki burada kendilik duygusunda sürekli ve derinden bir bozulma vardır. Buradaki depersonalizasyon "otopsişik rezidüel depersenalizasyon" olarak adlandırılır.
II.6. Aşırı değerli düşünce, zaman içinde aşırı değerlilik sabit fikri ve hezeyanlarına doğru kayar. Hezeyanlar mizaç ile uyumsuzdur.
II.7. Bozulmuş kişilik yapısı ile birlikte psikopatik haller.
Görüldüğü gibi Snezhnevsky okulunun bu klinik tablo için söyledikleri özellikler oldukça belirsizdir. Belli ölçülerde objektiviteden yoksundur. Batıdaki araştırıcılara göre bu kriterlerin bir kısmı normal kişilerde de görülmektedir. Örneğin konsantrasyon ve dikkatin geçici sürelerle zayıflaması, zaman zaman ortaya çıkan emosyonel labilite ve sosyal geri çekilme normal kişilerde bulunabilir. O nedenle bu kriterlere göre her zaman normal kişilerin hastaneye "kapatılmaları" mümkündür. Bundan ötürü Snezhnevsky okulunun yaptığı aslında psikolojik normları patolojik psişik aktivite ile eşitlemektir denilmektedir. Bu tartışma iki grup arasında uzun bir süre devam edip gitmiş ve sonuçlanmamıştır.
Bu bölümde şizofreniyle ilgili genel bilgiler bu kitabın kapsamı içinde sınırlı ölçülerde verilmeye çalışılmıştır.

Kaynaklar:

1. Kaplan H.I., Sadock B.J., Psychiatric Report, içinde Comprehensive Textbook of Psychiatry /IV Vol. 1 Kaplan H.I., Sadock B.J. (Ed) Williams and Wilkins Baltimore, 1985.
2. Karno M, Norquist G.S. Schizophrenia: Epidemiology içinde Comprehensive Textbook of Psychiatry /IV Vol. 1 Kaplan H.I., Sadock B.J. (Ed) Williams and Wilkins Baltimore, 1985.
3. Lehman H. E., Cancro R. Schizophrenia: Clinical Features içinde Comprehensive Textbook of Psychiatry /IV Vol. 1 Kaplan H.I., Sadock B.J. (Ed) Williams and Wilkins Baltimore, 1985.
4. Riechter A, Maurer K, Löffler W, ve ark. Gender differences in age at onset and course of schizophrenic dirosder içinde Search for the causes of schizophrenia Vol II. Hafner H, Gattoz W.F. (Eds) Springer- Verlog Berlin Heidelberg 1990.
5. Wong N, Theories of Personality and Psychopatology içinde Comprehensive Text book of Psychiatry /IV Vol. 1, Kaplan H.I., Sadock B.(ed) William and Wilkins, Baltimore, 1989.
6. Yager J. Clinical manifestations of Psychiatric Disorder. İçinde Comprehensive Textbook of Psychiatry/IV Vol. I,HI. Kaplan, B. J. Sadock (Ed) Willians and Wilkins Baltimore, 1989.
7. Stahl SM.Psikofarmakolojinin Temelleri. Taneli B ve Taneli Ş (çeviri editörleri) Yelkovan, İstanbul, 2003

Bölüm 3

TEMEL NÖROPSİKOFARMAKOLOJİ

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

Nörotransmitterler ve Davranış

İnsan beyni, fetal hayattan başlayarak on yıllar içinde organizasyonunu tamamlayan yaklaşık yüz milyar nöron ve her bir nöronun 1.000-10.000 kadar sinaps yaptığı ve bu sinapslarda elliden fazla farklı nörotransmitterin kullanıldığı kompleks bir organdır. Beynin ürünü olan insan davranışları ve kognisyon ile ilgili şu aşamada çağdaş bilimin elde ettiği bilgiler çok sınırlıdır. Yine de elde edilen bu veriler son yıllarda beyin işleyişinin bileşenlerini anlamamıza büyük katkıda bulunmuştur.

Sinaps, iki nöron arasında bilgi aktarımı için özelleşmiş bir yapıdır. Nöronlar arası kimyasal iletişim büyük ölçüde sinapsta gerçekleşir.

Nöronlar arası kimyasal iletişimin aracıları nörotransmitterlerdir.

Nörotransmitterlerin Özellikleri:

- Küçük moleküllüdür (< 200 dalton),
- Sinaptik uca hemen ulaşır,
- Presinaptik uca geri alınabilirler (re-uptake özelliği),
- Etkilerini nöropeptidlere göre daha yüksek konsantrasyonlarda oluştururlar,
- Etkileri daha kısa sürer.

Küçük moleküller ve nöroaktif peptidler iki büyük nörotransmitter grubu olarak tanımlanmışlardır. Amino asitler ve monoaminlerden oluşan küçük moleküllü transmiterler akson ucunda sentezlenirler ve küçük keseciklerde depolanırlar ve presinaptik ucun depolarizasyonu sonucu zarın iç yüzünde artan kalsiyumun başlattığı mekanizmalarla sinaps aralığına salıverilirler. Nörotransmitter gibi işlev gören nöropeptidler protein sentez yolları kullanılarak sentezlenir ve daha büyük keseciklerde diğer nörotransmitterlerle birlikte depolanırlar.

Nöropeptidlerin Özellikleri:

- Büyük moleküllüdürler (400-4000 dalton),
- Sentezlendikten sonra sinaptik uca yavaş ulaşırlar,
- Presinaptik uca geri alınamazlar,
- Etkilerini çok düşük konsantrasyonlarda oluştururlar,
- Etkileri uzun sürer.

- *Amin Yapılı Nörotransmitterler*

Noradrenalin (NA), dopamin (DA), serotonin (5HT), asetilkolin (Ach), histamin (H).

- Amino asid yapılı nörotransmitterler

GABA, glutamat, glisin

- *Pürin yapılı nörotransmitterler*

Adenozin, ATP

Maddesi, vazoaktif intestinal peptid (VIP), nöropeptid Y vs...

- *Diğer*

Melatonin, nitrik oksid (NO), Karbon monoksit (CO).

Nöron yüzeyindeki reseptörler hücre zarını baştanbaşa geçen, bu nedenle hem hücre içine, hem de hücre dışına bakan yüzeyleri olan proteinlerdir. Hücre dışında kendilerine özgül nörotransmitterin bağlanmasını sağlamak üzere özelleşmiş bir bölgesi ve hücre içinde sinaps sonrası etkileri başlatacak düzenekleri vardır.
Hücre zarına yerleşmiş bulunan reseptörler iki ana grupta toplanırlar:

1-İyonotropik Reseptörler:
Bir iyon kanalı ile ilişkilidirler. Örneğin klor kanalı inhibitör, Na ve Ca kanalları da eksitatör rol oynarlar.

2- Metabotropik reseptörler:
Aracı proteinleri kullanarak hücre içinde daha uzun süreli biyokimyasal düzenekleri başlatan ya da iyon kanallarını bu aracı proteinlerle doğrudan etkileyen reseptörlerdir. Etkileri daha yavaş ortaya çıkar ve modülatör niteliktedir. İki ana grupta toplanırlar:
1-G proteini ile bağlantılı reseptörler,
2-Reseptör tirozin kinazlar

- *Nöropeptidler*

Enkefalinler, kolesistokinin, oksitosin, vazopresin, bradikinin, nörotensin, P maddesi.

Tablo 1: Monoamin Reseptörler

Transmitter	Alttip	Beklenen Klinik Etki
Serotonin		
	5HT1A	Antidepresan, anksiyolitik etki; parsiyel agonist;
	5HT1B	Rodent homolog 5HT1Db
	5HT1Da	Antimigren ilaç sumatriptan'ın hedefi
	5HT1Db	Antimigren ilaç sumatriptan'ın hedefi
	5HT1E	bilinmiyor
	5HT1F	Antimigren ilaç sumatriptan'ın hedefi
	5HT2A	Hallüsinojenler, atipik antipsikotiklerin hedefi
	5HT2B	Mide kasılmalarının düzenlemesi
	5HT2C	İştah, anksiyete, nöbetlerin düzenlenmsi; Hallüsinojenler, antipsikotiklerin hedefi
	5HT3	Antiemetik, anksiyolitik, bilişsel güçlendirme
	5HT4	Bilişsel modülasyon, anksiyete
	5HT5a	Bilinmiyor
	5HT5b	Bilinmiyor
	5HT6	Hallüsinojenler, atipik antipsikotiklerin hedefi
	5HT7	Sirkadyen ritimlerin düzenlenmesi (olası)
Histamin		
	H1	Sedasyon, kilo alımı antagonisti etki
	H2	Peptik ülser antagonisti etki
	H3	Uyanıklık, iştah antagonisti etki
Dopamin		
	D1	D1 ve D2 reseptör stimülasyonu sinerjistik; kokainin stimulant etkileri için gereklidir
	D2	'Tipik antipsikotikler'in terapötik etki ve EPS etkileri
	D3	Bilinmiyor
	D4	Bazı 'atipik antipsikotikler'in hedefi
	D5	Bilinmiyor
Adrenerjik		
	1A,B,C	Antihipertansif antagonisti etki
	2A,B,C	Antihipertansif ve sedatif antagonisti etki
	α 1	Kardiyak işlev düzenlenmesi
	α 2	Bronşiyal kas kontraksiyonu düzenlenmesi
	α 3	Yağ dokusu işlevi düzenlenmesi
Kolinerjik		
	M1	Biliş ve nöbet düzenlenmesi
	M2	Kardiyak işlev düzenlenmesi
	M3	Düz kas kontraksiyonu düzenlenmesi
	M4	Antiparkinsoniyen antikolinerjik ilaçların etki
	M5	Bilinmiyor
	NAChR	Tütün kullanımı, nöbet; olası bilişsel güçlendirmenin düzenlenmesi

Otoreseptör kavramı
Bazı reseptörler presinaptik uçta lokalize olmuştur ve presinaptik uçtan salıverilen nörotransmitter tarafından uyarıldığında daha fazla nörotransmitter salıverilmesini engeller. Bunlara otoreseptörler denir.

Örnekler:
Buspironun presinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerini uyararak amigdala ve diğer limbik yapılarda serotonin salınımını inhibe etmesi ve klonidinin presinaptik 2 reseptörleri uyararak noradrenalin salınımını inhibe etmesi.

Ko-transmitter kavramı
Eskiden her sinir hücresinde sadece bir nörotransmitter sentezlendiği, depolandığı ve salıverildiği kabul ediliyordu (*Dale prensibi*).
Aynı sinirde birden fazla nörotransmitterin sentezlenip aynı vezikülde birlikte bulunabileceği gösterilmiştir.

Aynı sinirde sentezlenip aynı vezikülde birlikte depolanan ve salıverilen transmitterlere ko-transmitter denir.

Genellikle amin yapılı nörotransmitterler ile nöropeptidler veya iki nöropeptid birlikte ko-transmitter özelliği gösterir.

Ko-transmitter oldukları deneysel olarak kanıtlanmış bazı transmitter çiftleri:
- Asetilkolin / Vazoaktif intestinal peptid
- Asetilkolin / P maddesi
- Noradrenalin / somatostatin
- Noradrenalin / enkafalinler
- Noradrenalin / nörotensin
- Noradrenalin / nöropeptid Y
- Dopamin / kolesistokinin
- Dopamin / nörotensin
- Serotonin / P maddesi
- Serotonin / enkafalin
- Vazopresin / kolesistokinin

G proteinleri
G proteinleri guanozindifosfat (GDP) ve guanozintrifosfat (GTP) ile çalıştıkları için bu ad verilmiştir. Dopamin, noradrenalin, serotonin (5-HT_3 reseptörü dışında), nöropeptidler gibi birçok nörotransmitter hücre içi etkilerini G proteinlerine bağlantılı

reseptörler aracılığıyla gösterirler. Bütün G proteini bağlantılı reseptörler hücre zarını 7 defa geçen bir tek proteinden oluşurlar. G proteinleri hücre zarının iç yüzüyle ilişkidedirler bir parçası değillerdir.G proteinleri ikinci haberci sentezleyen bir enzimi etkinleştirerek hücre içi biyokimyasal basamakları başlatır veya doğrudan iyon kanallarının etkinliğini düzenleyebilirler. Alfa, beta ve gamma adı verilen 3 protein alt biriminden oluşurlar. G proteinleri işlevi ve yapısı farklı alfa alt birim proteinlerine göre adlandırılırlar ve yine alfa alt birimi reseptör ve etkinleştirilecek enzim bağlantısını kurar. Beta ve gamma proteinleri doğrudan iyon kanallarını etkilerler.

Adenilat siklaz enzimini etkinleştirerek siklik AMP (cAMP) miktarını arttıran alfa alt ünitesini içeren G proteini Gs adını alır. Reseptöre nörotransmitter bağlanmasıyla reseptörün uzaysal konumu değişir ve Gs proteini ile kenetlenir. G proteini üzerinde bağlı bulunan GDP yerini GTP'ye bırakır ve alfa alt birimi beta ve gamma birimlerinden ayrılır. Serbest kalan alfa alt birimi adenilil siklazla bağlanarak onu etkinleştirir, böylece cAMP yapımı artar. Alfa alt birimi adenilat siklazı etkinleştirirken bağlı bulunan GTP'yi GDP'ye dönüşür bunun sonucu alfa ile adenilat siklaz ayrılır. Alfa, beta ve gamma alt birimleri tekrar bir araya gelerek etkinlik sonlandırılır. Fosfolipaz C ise, hücre zarının iç yüzündeki fosfolipidleri hidrolize eder. Adenilaksiklazı inhibe eden G proteinine Gi, fosfolipaz C enzimini etkinleştirene Gq adı verilmiştir.

İkinci haberci sistemler

İnozitol trifosfat (IP3), cAMP, diaçil gliserol (DAG), araşidonik asit ve kalsiyum moleküllere ikinci haberci adı verilmiştir. Nöron yüzeyinde reseptörler tarafından alınan mesajın hücre içinde uzun dönemli değişiklikler yapmasına aracılık eden bu maddeler nöron içindeki etkilerini kendilerine bağımlı protein kinazları etkinleştirerek ya da iyon kanallarının etkinliğini değiştirerek gerçekleştirirler. IP3 ve DAG fosfolipaz C tarafından hücre zarındaki fosfatidilinozitol 4,5- bifosfat (PIP2 yıkılarak sentezlenir. DAG hücre zarına bağlı kalır ve protein kinaz C'yi etkinleştirir. IP3 ise kendisine ait reseptörlere bağlanarak hücre içi kaynaklardan kalsiyum salıverilmesine yol açar. Kendisi de bir ikinci haberci olan kalsiyum hücre içinde birçok düzeneği tetikler.

Reseptör bölgesinin ötesinde adrenerjik fonksiyonun etkinliğini arttırmak için teorik olarak G proteinlerini veya adenilat siklaz enzimlerini hedef almak gerekir. Her iki tipte ajanlar da geliştirilme aşamasındadır. Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ikinci habercilerinin yıkımını bloke eden rolipram geçmişte antidepresan olarak umut vermiştir. Monoamin reseptör G proteinlerine, ya da

fosfatldil inositol ikinci haberci sistemlerini düzenleyen enzimlere etki eden lityumu taklid eden maddeler (lithium mimetics) preklinik olarak test edilmektedir. Bipolar bozuklukta, depresyon da dahil olmak üzere, yararı gözlenen ya da yaradı olabileceği düşünülen antikonvülzanlardan bazılarının da ikinci haberci sistemler üzerinden etki gösterdiği rastlantısal olarak ortaya çıkabilir. Bu yaklaşımdan daha fazla yararlanabilmek için monoaminerjik nöronlar ve hedeflerindeki kritik gen ekspresyonunu düzenleyen biyokimyasal yolların aydınlatılmasını beklemek gerekebilir.

G proteinleri aracılığıyla etkinleşen bir başka enzim fosfolipaz A2dir. Fosfolipaz A2 bir ikinci haberci olan araşidonik asiti ortaya çıkarır. Araşidonik asit siklooksijenaz enzimleriyle prostaglandinlere ve tromboksana çevrilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar bu enzimi inhibe ederler. Bir başka yoldan araşidonik asit lipooksijenaz enzimleri tarafından lökotrienlere ve başka aktif metabolitlere çevrilerek hücreiçi biyokimyasal basamaklar etkinleştirilir.

Nitrik oksit (NO)ve karbon monoksit (CO):
Bu iki molekül de gaz olduklarından kısa ömürlüdürler ve sadece sentez edildikleri nöronda değil komşu nöronlarda ve presinaptik nöronda da cevap oluşturabilirler. NO hücre içine kalsiyumun girişine cevap olarak nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi tarafından sentezlenir. CO ise hemoksijenaz enzimiyle sentezlenir. Her ikisi de guanilil siklazı etkinleştirerek bir başka ikinci haberci olan siklik GMP yapımını arttırırlar.

Endokanabinoidler:
Esrarın psikotrop etkileri beyinde CB1 adı verilen ve korteks, bazal gangliyonlar, serebellum ve hipokampusta yaygın olarak bulunan kanabinoid reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. CB1 reseptörleri daha çok presinaptik uçta yerleşir ve kalsiyum kanallarını kapatarak inhibitör rol oynar. Son yıllarda bu reseptörlerin endojen bağlayıcıları olarak endokanabinoidler tanımlanmıştır. Bunlar araşidonik asit metabolizması ürünleridir ve en iyi bilineni anandamidtir. Anandamid hücre zarını kolayca geçen lipofilik bir moleküldür. Sentezlendiği hücre zarından geçerek presinaptik nöron üzerindeki reseptörlere ulaşan anandamid buradan nörotransmitter salıverilmesini azaltarak köken aldığı nörona gelen uyarıyı azaltır. Bu etkileri serebellum ve hipokampusta gösterilmiştir. Kanabinoidlerin hafıza ve öğrenme üzerine olan etkilerinin (bozucu etki) hipokampal aktiviteyi baskılaması sonucu ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Dopaminden zengin nukleus akkumbensteki kannabinoid reseptörleri beynin bu bölgesinde dopamin salınımının artmasında rol oynarlar.

Reseptör tirozin kinazlar:
Sinir büyüme faktörü (NGF), insülin gibi peptidlerin etkilerine aracılık eden, hem enzim hem reseptör işlevi gören proteinlerdir. Hücre içine bakan bölümlerinde tirozin kinaz etkinliği gösterirler. Reseptöre büyüme faktörünün bağlanmasıyla reseptör proteinleri ikililer oluştururlar ve iç yüzlerindeki tirozin kinaz ilk önce reseptörün kendisini fosforlar. Bundan sonra hücrenin hayatta kalması, farklılaşması ve gelişmesi yönünde bir dizi biyokimyasal olay başlatılır. Tek alt birimli bir G proteini olan Ras etkinleştirilir, bunun ardından hücredışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) enzim basamakları ile bir dizi fosforlanma olayı gerçekleşir. Son aşamada transkripsiyon faktörünün fosforlanmasıyla hücre yüzeyinden DNA'ya haber iletilmiş olur.

Proteinlere fosfor eklenmesi nöronlardaki en önemli kısa dönemli plastisite düzeneğidir. Proteinlere fosfor bağlanmasıyla üç boyutlu duruşları değişir ve başka moleküllerle etkileşmelerinin yolu açılmış ya da kapanmış olur.

Böylece nöronun bir sonraki uyarana vereceği cevapta değişiklik olur. Nöronların davranışlarını bu şekilde değiştirebilmelerine “nöroplastisite” adı verilmiştir. Protein kinaz C enzimi diaçilgliserol ve kalsiyum artışıyla, kalsiyum-kalmoduline bağımlı protein kinaz enzimi kalsiyum artışıyla etkinleştirilir. Bu kinazların düzenleyici ve katalitik birimleri aynı protein üzerindedir. Protein kinazlar "demirleyici proteinler" aracılığıyla gereksinim olan yerlerde tutulurlar.

ŞİZOFRENİDE DOPAMİN HİPOTEZİ

Dopamin Yolları:

1- Nigrostriatal yol: Substantia nigra’dan bazal ganglionlara uzanır. Motor kontrol, striatumdaki DA reseptörlerinin blokajı sonuçta EPS’e neden olur. Dopaminerjik aktivitede azalma Parkinson hastalığı ve distoniler gibi hipokineziler ile ilişkili iken, artma Tourette sendromu gibi hiperkineziler ile ilişkilidir.

2- Mezolimbik yol: Tegmentum’dan nukleus akkumbens’e uzanır. Mezolimbik ve mezokortikal yolakta artmış dopaminerjik aktivite ödüllendirme (madde bağımlılığı ve kötüye kullanımı) ve şizofreninin pozitif belirtileri ile ilişkilidir.

3- Mezokortikal yol: Tegmentum’dan frontal korteks’e uzanır. Şizofreninin pozitif belirtileri ve bilişsel belirtileri ile ilişkili. Ayrıca dopamin kemoreseptör trigger zon’u uyararak bulantı ve kusmaya neden olur.

4-Tuberoinfundibuler yol: Tegmentum'dan hipotalamus'a uzanır. Dopamin hipofizden prolaktin salıverilmesini inhibe eder. Dolayısıyla prolaktin (PRL) sekresyonunun kontrolu ile ilişkilidir. Klozapin, olanzapin ve ketiapin dışındaki antipsikotiklerin çoğu dopamin'i bloke ettiklerinden, PRL salınımı artar.

DOPAMİN RESEPTÖRLERİ

Bu gün için 5 adet dopamin reseptörü saptanmış olup, bunlar da kendi aralarıda ikiye ayrılmaktadır: 1) D_1 ve D_5 reseptörleri aynı anda bir G- proteininin stimulederek c AMP'nin yapımını uyaran D_1'e benzer reseptörler (D_1 ve D_5); 2) D_2 ve D_4 reseptörleri inhibe edici bir G- proteinini aktive ederek c AMP'nin yapımını da inhibe eden D_2'ye benzer reseptörler (D_2, D_3 ve D_4) (Tablo 2).

Tablo 2. Dopamin reseptörleri, etki yerleri ve lokalizasyonları.

Dopamin Reseptör grubu	İlgili reseptörler	Lokalizasyonları
D1'e benzer reseptörler D1 ve D5 reseptörleri aynı anda bir G- proteininin stimulederek c AMP'nin yapımını uyarırlar	D1	Kaudat-putamen, n.accumbens, olfaktor tüberkül
	D5	Hipokampüs
D2'ye benzer reseptörler	D2	Kaudat-putamen, olfaktor tüberkül
D2 ve D4 reseptörleri inhibe edici bir G- proteinini aktive ederek c AMP'nin yapımını da inhibe ederler	D3	olfaktor tüberkül, hipotalamus, n.accumbens, sereebellum
	D4	Frontal korteks, pons, bulbus

DOPAMİN METABOLİZMASI

Dopamin S.S.S'de NA gibi yaygın olarak bulunan bir katekolamin olup,dopaminerjik sinir uçlarında, NA'jik sınır uçlarındaki NA prekursörü olan dopamin gibi sentez edilir.Ancak buralarda Dopamin B-OH enzimi bulunmadığından sentez zinciri dopaminde sonlanır.

Sinir uçlarındaki DA veziküllerinden sınaps aralığına verilen dopamin reuptake ile kısmen sinir ucunun sitoplazmasına geri döner. Presinaptik membranda dopamini içeri pompalayan aktif transport mekanizması, aynı işi noradrenerjik uçlarda noradrenalin için yapan pompadan farklıdır.

Bu nedenle ilaçlara karşı reaksiyon farklıdır. Örn; Amfetamin DA reuptake'ini güçlü bir şekilde inhibe ederken, NA re-uptake'ine fazla etki etmez. Sitoplazma içindeki DA'nın bir kısmı veziküller içine girer. Bu sıradaki reuptake'i, rezerpin ve benzeri ilaçlar inhibe ederler. Dopaminerjik sınır ucunda, sitoplazma içindeki DA MAO tarafından DOPAC'e yıkılır. Hücre dışında ise DOPAC,COMT tarafından metillenerek ana metabolit olan HVA'e dönüşür. MAO inhibitörü ilaç verildiğinde DOPAC oluşumu azalır ve DA'nın büyük kısmı metillenerek 3-metoksitiramin haline geçer. Beyinde ekstrasellüler sıvıdaki ve BOS'taki DOPAC düzeyinin artması, HVA/DA aranın artması ve MAO inhibitöründen sonra 3 metoksitiramin birikmesi dopaminerjik nöronların aktivitesinin artmasının ve sinir ucunda DA turnoverinin hızlanmasının göstergeleridir.

Nitekim Carlsson ve arkadaşlarının 1963'de Klorpromazin ve haloperidol uygulanmasından sonra fare beyinlerinde dopamin metaboliti olan 3 metoksi tiraminin artmış olduğunu göstermesi dopaminerjik yollarda postsinaptik reseptörlerin antagonizmasının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Gerçekten de dopaminerjik iletim bir antagonizma tarafından bloke edilince bu nörotransmitter maddenin turnoveri bu antagonizmaya karşı koymak üzere artış gösterir. Sonuçta artan dopamin sentez ve parçalanması bunun metabolitlerinin (örn. 3 metoksitiraminin) de artmasına neden olur. Daha sonraları birçok deneysel yaklaşımlarda da onaylanan bu varsayım değişik dopamin reseptör alt tiplerinin bulunmasında ve bunların işlevlerinin belirlenmesinde ilk adımı oluşturmuştur.

DOPAMİNERJİK RESEPTÖRLER

Dopaminerjik reseptörlerin 5 alt tipi olduğunun belirlenmesine karşılık D_1 ve D_2 reseptörlerine yönelik yapılan radyoligand çalışmalarında kullanılan agonist ve antagonistler, bu iki reseptörün ayrıca 2 alt tipi bulunduğunu göstermiştir.

D_1 RESEPTÖRLERİ

M.S.S'de hemen tamamı striatal internöron gövdelerinde yer alırken, MSS'i dışında paratiroid bezinin endokrin hücrelerinde, vasküler sistemde ve retinada da bulunduğu bildirilmiştir.

Daima postsinaptik yerleşim gösteren ve ilk olarak da üst servikal sempatik ganglionlar düzeyinde belirlenen bu reseptörler dopamine duyarlı membran adenilsiklaz enzimine bağlı olarak bulunur. Postsnaptik membran iç yüzünde bulunan bu adenilat siklaz enzimi,reseptörlerin uyarılması ile katalitik etkinlik

kazanarak ATP'den CAMP sentezini artırırlar.

D_1 reseptörlerinin CAMP ile doğrudan bağlantısını gösteren yeni bir çalışma bu sonuca kesinlik kazandırmıştır.Buna göre spesifik bir fosfoprotein olan DARPP-32, DA'nin varlığında sıçan striatumunda CAMP'ye bağlı protein kinaz tarafından fosforile edilir. DARPP-32 beyinde D_1 reseptörlerine paralel bir dağılım gösterin. Sonuçta DARPP-32 fosforilasyonunu gerçekleştiren protein kinazın bağlı olduğu CAMP'de D_1 reseptörlerine paralel bir dağılım gösterir.

Adenilat siklaza bağlı olan bu dopaminerjik reseptörler için C15 flupentiksol veya flupentiksol özgül bir ligand oluşturur.

Antipsikotiklerin DA reseptörleri üzerinden adenilat siklazı inhibe edeci etkisi vardır. Fenotiyazinlerle tiyoksantenlerin antipsikotik etkinlikleriyle adenilat siklazı bloke etmeleri arasında pozitif bir korelasyon vardır. Yani zayıf adenilat siklaz blokajı gösterenler aynı zamanda zayıf antipsikotik etki gösterirler denilmiş olmasına rağmen butirofenon ve difenilbutil piperiden grubu ilaçların klinik etkileriyle uyumsuz biçimde adenilat siklaz üzerinde zayıf bir inhibisyon gösterdikleri hatta benzamid türevi ilaçların ise adenilat siklaz üzerine hiç bir etki göstermedikleri tesbit edilmiştir. Neden olarak ise bu ilaçların antipsikotik etkilerini D_2 reseptörleri üzerinden gösterdikleri bildirilmiştir.

D_2 reseptörlerinin M.S.S dışında retinada da bulunduğu belirtilmişti.Bununla ilgili olarak DA'nın D_1 reseptörleri üzerinden retinada horizantal hücrelerde ışığa duyarlılığı kontrol altında tutan spesifik hiperpolarize potansiyellerin bir biçimde artmasına neden olduğu ve böylece retinanın ışığa duyarlığında da önemli rol aldığı gösterilmiştir.

Farmakolojisi iyice bilinen bu reseptörlerin dopaminerjik agonist ve antagonistlere D_2 reseptörlerine daha düşük bir affinite gösterdikleri ve yine beyinde D_2 reseptörlerine göre daha düşük dansitede oldukları anlaşılmıştır.

Halen kullanılan ilaçların içerlerinde D_1 reseptörlerini selektif olarak bloke eden bir ilaç yoktur. Deneysel test ilaçları olan SKF 38393 bu reseptörlerin selektif agonisti, SCH 23390 ise selektif antagonistidir.

D_2 RESEPTÖRLERİ

D_2 reseptörleri MSS'de striatal internöronlarda,striatum efferent

bağlantılarında, septumda ve septal bölgelerden hipokompusa giden kolinerjik nöronlarda bulunur. Diğer beyin bölgelerinden ve karotid arterde D_1 reseptörleri ile birlikte bulunur. D_2 reseptörleri dopaminerjik sinapslarda ve hipofiz ön lobunun dopamin ile inhibe edilen endokrin hücrelerinde fonksiyonel önemi olan presnaptik ve postsnaptik yerleşim gösteren eksitatör özellikli reseptörlerdir.

D_2 reseptörlerinin D_1 reseptörlerinden farklı olarak adenilsiklazı genellikle etkilemediği fakat bazı yerlerde inhibe ettiği bildirilmiş olup bunun içinde GTP'nin ve inhibitör proteinin gerekli olduğu belirtilmiştir.

D_2 reseptörlerine spesifik olan ilaçların glutamat ve CCK sekresyonu üzerinde modüle edici etkide bulunduğu söylenmekte olup bu etkinin presinaptik yerleşimli ve GTP den bağımsız olan D_2 reseptörleri üzerinden gerçekleştiği belirtilmiştir (Bazı araştırıcılara göre D_4).

D_2 reseptörleri için 3H-Spiperon ve 3H saluopirid özgül ligand olarak tesbit edilmiş olup hipofiz ara lobundaki D_2 reseptörlerinin uyarılması ile 3 fizyolojik sonucun ortaya çıktığı saptanmıştır; 1) CAMP sentezinin azalması 2) Plazma membranında spontan rejeneratif elektriksel aktivitenin azalması 3) melonosit stimüle edici hormon benzeri peptit salımının azalması.

D_1 ve D_2 reseptörlerinin postsnaptik membranda birbirlerinin fonksiyonlarını regüle eden sıkı bir ilişki içinde bulundukları, ayrı antiteler olmadığı hatta D_2 reseptörlerinin aktivasyonunun D_1 reseptörü üzerinde inhibisyona yol açtığı bildirilmiştir.Yapılan bir çalışmada; striatumda DA turnoverindeki azalmanın D_1 agonisti ile inhibe edildiği, D_2 agonisti ile stimule edildiğinin bulunması, ayrıca bir diğer çalışmada CAMP'nın selektif D_1 agonistlerinden SKF 38393 tarafından artırılmasının, D_2 reseptörlerinin, selektif etkili sulpirid tarafından blokajının potansiyelize etmesi D_1 ve D_2 reseptörleri arasındaki etkileşimin kanıtlarıdır. Fakat bunlarla birlikte sinapstaki dopamin düzeyinin bu etkileşimi değiştirebileceğide bildirilmiştir. Çünkü D_1 ve D_2 reseptörleri gövde hareketlerinin gerçekleşmesi anında sinerjik, hareketlerinin ortaya çıkışında birbirine zıt etki gösterirler.

Şizofreninin en azından prodüktif belirtilerinin dopaminerjik bir hiperaktiviteye bağlı olduğu düşünüldüğünde bu hastalığın oluş mekanizması D_1 ve D_2 reseptörleri açısından şöyle açıklanmaktadır. Dopaminerjik hiperaktivite, ilk olarak D_1 reseptörleri ile denetlenen bazal adenilat siklazın uyarılmasına neden olmakta, bu arada D_1 reseptörleri bu hiperaktiviteyi kompanse etmek için bir -up

regulation-düzeni oluşturmaktadır. Işte bu D_1 reseptörü hiperaktivitesi ile D_1 ve D_2 reseptörleri arasındaki dengesizlik nedensellik açısından düşünülmektedir.

D_3 RESEPTÖRLERİ

Bunlar presnaptik yerleşim gösteren otoreseptörler olarak dopamin sentezini ve salınımını (negatif) feed-back mekanizma ile kontrol altında tutarlar.Dopaminin aşırı salınımı otoreseptörleri uyayarak sinir ucunda hiperpolarizasyon meydana getirmekte, uzun süre uyarılması ise DA metabolizmasındaki hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin OH etkinliğini azaltarak dopamin sentezini frenlemektedir.

DA antagonistleri otoreseptörleri bloke ederek sinir ucundan DA salınımında artışa neden olmaktadır. Bu reseptörler postsinaptik DA reseptörlerine göre DA agonistlerine daha duyarlı antagonistlerine ise daha az duyarlıdır.Bu nedenle de amfetamin gibi DA agonistleri düşük dozda ilk kez verildiğinde antipsikotik etkinlik meydana getirirler.

Şizofrenideki fonksiyonelliğin (belirtilerin) dopamin otoreseptörlerinin agonistlerinin tüketimi sonucu gelişmiş olabileceği de açıklanmaktadır.

Bu reseptörlerin düşük dozlardaki bazı antipsikotiklerle (sulpirid-pimozid gibi) blokajının dopamin salınması üzerine inhibitör geri denetimi ortadan kaldırarak daha fazla dopamin salınmasına ve D_1 ve D_2 reseptörleri üzerine dopamin etkisi ile eksitasyona neden olabileceği böylecede (negatif) belirtiler üzerine antipsikotik dis- inhibitör etkinin olabileceğide belirtilmiştir.

D_4 RESEPTÖRLERI

D_4 reseptörlerinin korteksten striatuma gelen sinir terminallerinde lokalize olduğu bildirilmektedir. Postsnaptik yerleşim gösteren ve inhibitör özellikte olan bu reseptörlerin dopamin agonistlerine karşı afiniteleri bulunmamaktadır. Esas olarak sulpirid gibi benzamid türevi noroleptiklere affinite göstermektedirler. Düşük dozlardaki bu antipsikotiklerle inhibitör doğadaki bu reseptörlerin bloke olması sonuçta dopaminerjik aktivite oluşturmaktadır.

Bu dopamin reseptörlerinin etki farklılığına göre sonuçta,postsnaptik D_1 ve D_3 reseptörlerinin blokajı dopaminerjik iletimi inhibe ederken presinaptik D_3 reseptörlerinin blokajı dopamin salınması üzerine inhibitör geri denetimi ortadan kaldırdığı için dopaminin sinaptik aralıkta birikmesine yine inhibitör özellikte olan postsinaptik D_4 reseptörlerinin blokajı da dopaminerjik

aktivasyona neden olacaktır.

Reseptör ve ligand kavramının gelişmeye başladığı dönemlerde ligandların tutulmasının geliştirilen histoflouresans teknikleri ile gösterilmesi antipsikotiklerin etki mekanizmalarının anlaşılmasında ve etkilerini gösterdikleri beyin bölgelerinin belirlenmesinde önemli katkıları olmuştur. Buna göre mezolimbik sistem interpedinkuler bölgeden başlar.Akkumbens çekirdeği ,stria terminalisin ınterstisiyel çekirdeği ve olfaktor tuberkule dağılır. Duygudurum, psikomotor davranış ve emosyonel durumdan sorumludur. Mezolimbik işlev bozukluğunun putatif dopaminerjik hiperaktivite sonucu (pozitif) belirtilerinden olduğu ileri sürülmüştür.

Şizofreni fizyopatolojisi üzerine yapılan radyoligand çalışmalarında nükleus kaudatus, nükleus akkübens ve putamen de hastalığın primerpatolojisi olarak D_2 reseptörlerinin sayısında artış olduğundan bahsedilmiştir. Bu çalışmadaki asıl problem reseptör sayısındaki artışın hastalığa bağlı primer bir patolojimi yoksa uygulanan antipsikotik tedaviye sekonder mi olduğudur. Crow (1980)'un tedavi görmemiş az sayıda şizofren hastada D_2 reseptörlerinin artmış olduğunu bildirmesine karşılık sonraki araştırmacılar D_2 reseptörlerindeki artışı antipsikotik kullanımına bağlamışlardır (Reynoldol 1981) Fakat Huntington Koreli hastaların uzun süreli antipsikotik kullandıkları halde onlarda DA reseptör artışının primer patoloji olduğunu düşündürmektedir.

Şizofrenide DA hipotezinin ortaya atılması birbirini destekleyen verilerle olmuştur. Bunlar; 1) Amfetamin gibi uyarıcı ve MSS'de DA aktivasyonuna neden olan bir ilacın normal kişilerde psikoz benzeri bir tablo ortaya çıkarması. 2) Rezerpin gibi DA aktivasyonunu azaltan ilaçların psikotik tabloyu hafifletmesi ve postsinaptik DA reseptör blokajına neden olan antipsikotiklerin hastaları remsiyona sokması 3) Şizofrenik hastaların postmortem beyin tetkiklerinde ve PET ile yapılan çalışmalarda DA reseptör dansitesinde artış gözlenmesi 4) Şizofrenlerde DA hiperaktivasyonunu destekler biçimde DA metabolitlerinin (HVA gibi) biyolojik sıvılarda (BOS, kan, idrar gibi) normallerden farklı düzeylerde olduğunun saptanması.

Ayrıca DA reseptörleri ile ilgili olarak henüz daha tartışmalı olan DA agonist ve antagonistlerin bağlandığı yerler açısından; sodyuma bağımlı ve sodyumdan bağımsız bağlanma yerleri olarak bir ayırım yapılmıştır. Buna göre sodyuma bağımlı olan yerlerde herhangi bir ligandın bağlanması ya da bağlandığı yerden ayrılması için sodyuma ihtiyaç varken (Sulpirid gibi) sodyuma bağımsız olan yerlerde bölge birşey söz konusu değildir.

NORADRENALİN ÜZERİNE ANTİPSİKOTİKLERİN ETKİSİ

Bazı antipsikotikler noradrenalın (NA) sentez ve salınımını etkiler.Çoğunlukla postsinaptik adrenerjik reseptörlerin blokajıyla S.S.S'de sedatif etkiye, periferde ise ortostatik hipotansiyona, refleks taşikardiye ve ejakulasyon inhibisyonu gibi yan etkilere neden olurlar.

Bazı antipsikotiklerin sedatif etkileri, NA'jik sistem üzerine alan etkileriyle açıklanırken aynı sistemin etkilenmesi sonucu bir antipsikotik etkinin oluşması olasılığı zayıf kalmaktadır.Fakat bazı süregen şizofrenlerde limbik sahalarda gösterilen NA miktar artışı ve limbik sistemde NA ile uyarılan adenilat siklaz etkinliğinin antipsikotiklerle deneysel olarak bloke edilmesi sonucunda oluşan noradrenerjik hipoaktivite antipsikotik etkinlik lehine bir bulgudur.

Haloperidol, tiyoridazin, flupentiksol gibi antipsikotiklerin sedatif etkilerini post sinaptik adrenerjik reseptörleri bloke ederek yapmalarının yanında klozapin, klorpromazin ve klorprotikzen gibi antipsikotikler presinaptik adrenerjik reseptörleri (otoreseptörleri) uyararak dolaylı yolla periferde (ortostatik hipotansiyon, ejekülasyon inhibisyonu gibi) ve SSS'de (sedatif etki) adrenerjik etkinlikte azalma meydana getirirler.

Antipsikotikler DA dışında NA'nın yanında seratonin,Ach,histamin ve bazı noropeptikler üzerinden de etki gösterirler.

Nigrostriatal sistemde var olan DA-Ach dengesi antipsikotik kullanımıyla Ach lehine bozulur. Ach, DA üzerinde modüle edici bir etkiye sahiptir. Antikolinerjik etki ise DA reseptör blokajında herhangi bir değişiklik oluşturmadan DA turnoverindeki değişimleri azaltır.

Bazı antipsikotikler (tiyoridazin-klozapin gibi) postsinaptik muskarinik ve seratonerjik ($5HT_2$) reseptör blokajı yaparlar. (D_2 reseptörlerine göre bu reseptörleri 20-50 kat güçlü bir biçimde etkilerler.) Bu nedenle meydana gelen antikolinerjik etkileri sonucuda; idrar retansiyonu, hafıza bozuklukları, ağız kuruması, bulanık görme, kabızlık ve duraklayarak konuşma gibi yan etkilere neden olurlar.Ancak bunun yanında önemli bir avantaj olarak diğer nörolpetiklerin çoğunluğuna göre daha az EPS meydana getirirler.

Antipsikotiklerin histamin reseptörleri üzerine olan periferik etkileri dışında çocuklarda sedasyonu sağlamak için kullanıldığı bilinmektedir.

Nitekim tiyoridazin, klorpromazin, trifluperozin ve pimozid gibi ilaçların hücre içi kalsiyum dengesini değiştirdiği bilinmektedir. Bu etkilerin oluşmasında kalsiyum kanallarının blokajı yanında bu antipsikotiklerin kalmodulin üzerine bağlanarak da kalsiyum pompasını inhibe ettikleri belirtilmiştir. Yine GABA ve CCK üzerine yapılan çalışmalarda şizofrenik hastalarda GABA azalmasının etyolojide rol oynayabileceği, bu arada, CCK ile DA'nın limbik bölgelerde yanyana bulunduğu, bu nedenle de DA hiperaktivasyonu sonucuda CCK'nın normalde artması beklenirken; CCK'nın GABA'erjik nöronlarda kotransmitter olarak buılunması ve de GABA azalmasına bağlı olarak, CCK'nın de azalmış olduğu belirtilmiştir. Öteyandan CCK'nın DA üzerine inhibitör bir etkisinin bulunduğu ve bu etkisinin muhtemelen DA'jik aktivasyonu inhibe etmesi şeklinde olduğu söylenmiştir. antipsikotiklerden haloperidol'un; striatumda GABA miktarını artırırken substantra nigra'da GABA'erjik reseptörlerin yoğunluğunu azalttığı gösterilmiş yine haloperidol ile SSS'lerin birçok bölgesinde enkefalin, metenkefalin ve P maddesi miktarlarında değişim meydana getirdiği örneğin striatum velocus nigerde DA, Ach ve P maddesi nöronlarının arasındaki bağlantılara uygun olarak P maddesinin azaldığı, ilginç olarak ta antipsikotiklere bağlı olarak gelişen parkinsonoid sendromda P maddesinin azalmasının da rol oynadığı belirtilmiştir.

Bütün bu bilgilerin ışığı altında psikozların fizyopatolojisinde sadece dopaminerjik bir hiperaktivasyonun sorumlu olduğunu varsaymanın bugün için geçerli olduğunu kabul etmek çok zordur.

Şizofreni Etyopatogenezindeki Dopamin Hipotezini Çürüten Bulgular:

1. Tipik D_2 reseptörlerinin şizofreninin fizyopatolojisindeki direkt rolüne ilişkin çok az kesin kanıt bulunmaktadır,
2. Bu hipotez dopaminerjik aşırı aktiviteden çok, büyük olasılıkla düşük aktiviteye bağlı olan negatif belirtilerın ortaya çıkışını yeterli ölçüde açıklayamamaktadır (Kahn ve Davis, 1995).
3. Bunun aksine, klozapin gibi bazı atipik antipsikotikler, D_2 reseptörlerinin daha düşük düzeylerde bulunduğu striatumda, tipik antipsikotiklerle gözlenenden daha fazla etkilidir (Nordstrom ve ark., 1995).
4. Antipsikotikler kan-beyin bariyerini geçtikten sonra D_2 reseptörlerini kısa bir sürede bloke etmelerine karşın, antipsikotik etkinin klinik açıdan belirgin düzeye ulaşması için ortalama 1-2 haftalık süre geçmesinin gerekmesi de dopamin hipotezinin bir başka zayıf yönünü oluşturmaktadır.
5. Yine hastaların %20-30'u dopamin blokerlerine dirençli olmaları da dopamin hipotezinin bir başka zayıf yönünü oluşturmaktadır (Nordstrom ve ark., 1995).

6. Dopamin agonisti ilaçların normal bireylerde ve Parkison hastalığı olan hastalarda psikotik belirtilere yol açabilmeleri, dopamin hipotezinin en temel dayanaklarından birini oluşturmaktadır. Ancak dopamin agonisti ilaçların verilen kişilerde gözlenen belirtiler şizofreninin pozitif belirtilerine benzer paranoid içerikli düşünceler ve halüsinasyonlardır ki, bu belirtiler şizofrenide görülen belirtilerin yalnızca küçük bir kısmını oluşturmaktadır.
7. Dopaminerjik aşırı aktivite (over activity) olması bile defisit semptomlarını ve bellekte ve yönetsel (executive) işlevlerde görülen daha kalıcı anormallikleri açıklayamamaktadır. Buna karşın, defisit semptomlannın mezokortikal sistemdeki dopamin miktarının azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşündüren bulgulara ulaşılmıştır. Örneğin, sıçanlarda, klozapin prefrontal korteksteki dopamin salgısını arttırır ve primatlarda, prefrontal dopamin, frontal lobun normal işlevini gerektiren işleyen bellek testlerindeki perfomans açısından önem taşır . Aynca, şizofren hastalara L-dopa ve bromokriptin gibi dopamin agonistleri verildiğinde, işleyen bellek ve prefrontal aktivite gerektiren bilişsel bir testte (WCTS: Wisconsin Card Sorting Test) daha iyi sonuç aldıkları ve daha fazla sosyalize oldukları görülmüştür. Bu gözlemlere göre, dopamin en azından prefrontal korteksle ilişkili bazı bilişsel işlevler açısından bir önem taşıyorsa, bu önem, dopamin aktivitesinin çok yüksek değil, çok düşük olmasından kaynaklanmaktadır.
8. Son bulgular, nukleus akkumbens gibi subkortikal limbik bölgelerdeki dopaminerjik sistemlerin aslında aşırı aktif olduğunda ve pozitif belirtileri oluşturduğuna inanılmaktadır; ancak frontal korteksteki düşük dopaminerjik aktivitenin de, şizofreninin karakteristik özelliği olan negatif belirtilere ve bilişsel bozukluğa yol açtığına ilişkin bulgular mevcuttur. Bu gözlemler ve amisulprid gibi diğer atipik antipsikotiklerle elde edilen veriler, dopamin hipotezinin yeniden düzenlenmesine yol açmıştır. Bunun yanı sıra, diğer dopamin reseptörlerinin atipik antipsikotik antipsikotiklerin etki mekanizmasında yer aldığı düşünülmektedir. Klasik D_2 reseptörünün, D_3 ve D_4 alt-tiplerini de içeren D_2-benzeri reseptörler ailesinin üyelerinden yalnızca biri olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu yeni dopamin reseptörleri dağılımları açısından farklılık göstermektedir. D_2 alt-tipi beyine büyük ölçüde dağılırken, D_3 ve D_4 alt-tipleri büyük oranda limbik ve kortikal bölgelerde bulunmaktadır (Sokoloff ve ark., 1990; Sibley ve Monsma, 1992). Dolayısı ile D_3 ya da D_4 reseptörlerine bağlanan bir ilaç antipsikotik etki oluşturacak, ancak nigrostriatal yolak veya tüberoinfundibular bölgelere kıyasla daha büyük bir oranda limbik bölgelerdeki reseptörlere bağlanması nedeniyle görece olarak yan etkilere yol açmayacaktır. D_4 reseptörleri için rölatif olarak yüksek bir afiniteye sahip olan klozapin, amisulprid ve aripiprazol bu tür antipsikotiklerdendir.

9. Delay ve Deniker tarafından 1952'de D_2 antagonistlerinin şizofrenideki halüsinasyon ve delüzyonların tedavisinde etkili olduğu keşfedildiğinde, psikofarmakolojide bir dönüm noktasına ulaşılmıştır. Pek çok yeni antipsikotiğin klinik etki güçleri ile D_2 reseptörlerine karşı invitro afiniteleri arasında paralellik kurulmuş olması şizofreninin dopamin artışından kaynaklanabileceği düşüncesinin doğmasına yol açmıştır. Dopamin agonistlerinin şizofrenlerde psikotik belirtilerı kötüleştirebilmeleri ve hattâ normal bireylerde paranoid içerikli düşüncelere ve halüsinasyonlara yol açabilmeleri, bu görüşün daha da kuvvetlenmesi sonucunu doğurmuştur.
10. Ancak, şizofrenlerin beyinlerinde davranışlarımızın bilişsel ve duygusal yönlerini kontrol eden limbik sistemin bir parçasını oluşturan bazal ganglionlar gibi dopaminden zengin çekirdeklerde dopamin düzeylerinin arttığını bildiren ilk çalışmaların sonuçları daha sonra doğrulanamamıştır. Dopamin hipotezindeki en güncel çatlaklar, dopamin reseptörlerine yönelik PET ya da SPECT gibi işlevsel görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Örneğin şizofren ve normallerin beyinlerindeki D_2 reseptör sayıları bir çok çalışmada eşit bulunmuştur.
11. Yine, D_2 reseptöründeki tutulumu değerlendiren işlevsel görüntüleme çalışmalarında klozapin, ketiapin, olanzapin gibi atipik antipsikotiklerin D_2 reseptörlerini düşük oranda işgal etmesine karşın yüksek bir klinik cevap elde edilmesi de bu hipotezi çürüten bir bulgudur.
12. Klozapinin dopamin D_4 reseptörlerine karşı yüksek afinite göstermesi dopamin hipotezini tekrar gündeme getirmiş, ancak son yıllarda yapılan onlarca araştırmada D_4 reseptör geni ile şizofreni arasında genetik bir bağ bulunmadığı kanısına varılmıştır.
13. Şizofrenideki negatif semptomlar ve kognitif defisitler yönünden D_1 reseptörlerinin prefrontal bölgede bulunması ve işleyen bellekteki rolü nedeniyle 11 C-SCH 23390 ve PET kullanılarak daha kesin bulgulara ulaşılmıştır; buna göre, şizofrenlerin striatumlarında değil, prefrontal kortekslerindeki D_1 reseptörü sayısında azalma olmaktadır (Okubo ve ark. 1997) ve bulgular gelecekte D_1 ile ilişkili selektif ilaçların negatif semptomların tedavisinde kullanılması olasılığı bulunduğunu düşündürmektedir.

Şizofrenide Dopaminerjik Dengesizlik Teorisi:

Şizofreninin patofizyolojisine ilişkin görüntüleme ve moleküler biyoloji çalışmalarında beynin gelişimini olumsuz etkileyen bir prenatal hasardan kaynaklanabileceğini gösteren veriler çoğalmaktadır. Yine temporal ve prefrontal korteslerdeki hücresel diferensiasyonda anormallikleri vurgulayan çalışmalar ve prefrontal ve temporolimbik korteksler arasındaki bağlantılarda

işlev bozukluğu olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır.

Sonuç olarak yeni bulgular, şizofreninin sınırlarını daha da dağıtarak, şizofreninin tek bir hastalık olmayıp bir sendrom olduğu hipotezlerini desteklemektedir. Kısacası, şizofreni hakkındaki veriler hâlâ yetersizdir ve D_2 reseptörlerinin bloke edilmesinden kaynaklanan terapötik etkileri temel alan dopamin hipotezi ile, negatif belirtiler, bilişsel bozukluklar v.b. gibi şizofreninin pek çok özelliği açıklanamamaktadır.

Yeniden tasarlanarak "Şizofrenide Dopaminerjik Dengesizlik Teorisi" adı verilen yeni şizofrenide dopamin hipotezinde de, dopaminerjik nöronların beynin limbik bölgelerindeki aşırı aktivitesinin, hastalığın pozitif belirtilerinden sorumlu olduğunu kabul etmektedir. Aynı zamanda, frontal korteksteki düşük D_1 aktivitesinin negatif belirtiler ve bilişsel bozukluğun nedeni olduğu düşünülmektedir.

ŞİZOFRENİ ETYOPATOGENİZİNDE ROL OYNADIĞI SANILAN DOPAMİN DIŞINDAKİ RESEPTÖRLER

Meltzer 1995'de, klozapinin kendine özgü etkilerinin, serotonin reseptörleri ve dopamin reseptörleri üzerinde farklı etkilerde bulunmasından kaynaklandığını (yani 5HT-2 reseptörlerine karşı yüksek afınite ve D_2 reseptörlerine karşı göreceli olarak düşük afinite) iddia etmiştir. Bu reseptör profili, serotonin-dopamin antagonistleri (SDA'lar) teriminin kullanılmasına yol açmış ve bazı yazarlar, ilk kez 1950'lerin LSD döneminde ortaya atılmış olan ve serotoninin şizofreni etiyolojsinde rolü bulunabileceğini iddia eden hipotezi yeniden keşfetmişlerdir.

Tüm yeni antipsikotikler hem $5HT_{2A}$ hem de $5HT_{2C}$ reseptörlerini bloke eder. Yüksek seçici $5HT_2$ blokeri olan ritanserin hem pozitif hem negatif semptomlar üzerine etkilidir. Ritanserinin $5HT_2$ blokeri etkisi sonucu EPS yan etkilere karşı koruyucu etkisi, özellikle tipik antipsikotikleri kullanmakta olan hastalara ritanserin verildiğinde görülebilmektedir. Farmakogenetik araştırmalarda, $5HT_{2A}$ reseptör genindeki T102C ile klozapine verilen klinik cevap arasında ilişki bildirilmiş ve $5HT_{2C}$ reseptörunün kendi başına antipsikotik cevaba aracılık edebildiğini göstermektedir. ŞizofrenIerde T102C polimorfizminin kontrollerdekinden yüksek olması gibi farmakogenetik bulgular ve şizofreninin kalıtsal yönünü daha da güçlendirmektedir.

GABA, şizofrenide yapısal değişikliğe uğrayan bölgeler dahil olmak üzere, hem

internöronal yolların hem de pek çok uzun nöron yolunun başlıca inhibitör transmiteridir; bu bölgeler arasında medial temporal lob ve anterior singulat girus da bulunmaktadır.

Psikozda diğer nörotransmiterlerdeki (serotonin, glutamat, asetilkolin ve adrenerjik sistemler) gerçekleşen değişiklikler de incelenmiştir. Bu sistemler birbirleriyle ve dopamin ile etkileşime girerler ve bunların herhangi birinde gerçekleşen değişiklikler, incelenen bölgeye ve reseptör alt-tipine göre, diğerleri üzerinde önemli etkilerde bulunabilir. NMDA glutamat reseptörü üzerinde yarışmasız antagonizmaya ve psikoza yol açan PCP (fensiklidin) adlı bileşik, özellikle ilgi uyandırmaktadır. PCP'ye bağlı psikozda hem pozitif hem de negatif belirtiler görülür; dolayısıyla PCP psikozunun daha başarılı bir şizofreni modeli oluşturduğu düşünülmüştür. Başka çalışmalarda da, glutamaterjik sistemin şizofrenideki rolü üzerinde durulmuştur. Ancak bu sistemin, antipsikotiklerin terapötik etkilerindeki rolü açık değildir ve yardımcı tedavi olarak glisin ya da sikloserin kullanılmasının (bunların her ikisi de NMDA reseptörlerinde glutamatın etkilerini arttırırlar) yararları ilgili çalışmalar olgu bildirimlerinden ibaret olup; bu konuda çift-kör klinik deneylere gereksinim vardır.

Şizofreni Etyolojisinde Nörogelişimsel Hipotez:

Bu hipotez, şizofreninin, beynin gelişimindeki bir bozukluktan kaynaklanabileceği ve prenatal hasarın beynin olgunlaşması sürecini etkileyebileceği ve korteksin işlevlerinde bozulmaya yol açabileceği fikri üzerine kurulmuştur.

Nörogelişimsel Hipotezin Dayanakları:

1. Şizofrenik hastalarda minör fiziksel anomalilerin (ör. düşük kulak ve yüz kaslarında düzensizliker) ve dermatografik bozuklukların sıklığı anlamlı ölçüde daha yüksek bulunması (bunların her ikisi de gebeliğin 2. trimesterinin başlangıcındaki gelişimsel bozukluklara işaret eder),
2. Şizofrenlerde obstetrik komplikasyonlarla ve düşük doğum ağırlığı ile daha sık karşılaşılması,
3. Şizofreni hastalarının çocukluklarında nöromotor, afektif ve psikososyal işlevlerinde kontrollere göre daha fazla bozukluk saptanması,
4. Üçüncü trimesterden önceki lezyonlar genellikle gliosise yol açmaz (beyin olgunlaşma sürecini tamamladıktan sonra herhangi bir ilerleyici (progresif) dejeneratif ya da enflamatuvar süreç devreye girmez). Histopatolojik

çalışmaların çoğunda, şizofrenlerin beyinlerinde gliosis saptanmamıştır,

5. Gebeliğin 2. trimesterinde influenzaya maruz kalan bebeklerde şizofreni riskinin arttığı saptanması (bu bulgu da, bazı şizofreni olgularında beynin olgunlaşma sürecinin virüsler tarafından bozulduğunu düşündürmektedir),
6. Postmortem çalışmalarda ve Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülerne (MRI) çalışmalarında ventriküllerde genişleme, serebral hacimde azalma ve mesial temporolimbik yapıların hacminde azalma gösterilmesi,
7. Genetik çalışmalarda, nörotrofin-3 geninin (embriyonik hücrelerin büyümesi için gerekli olan bir trofik faktör) iki allelinin şizofreniyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nöral hücre adezyon molekülünün (NCAM) embriyonik izoformu yüksek oranda polisialize olmuştur (PSA-NCAM) ve aksonal büyüme ve nöronlar arasındaki bağlantılar için gereklidir. Şizofrenik hastaların hipokampus bölgelerinde PSC-NCAM'm daha az eksprese edildiği gösterilmiştir,
8. In vivo iH manyetik rezonans spektroskopisinde, şizofrenlerin dorsal prefrontal korteksleri ve hipokampal bölgelerindeki N-asetil aspartat (NAA) konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (hiç ilaç kullanmamış hastalar dahil). Kolin içeren bileşiklere (CHO: choline containing compounds) yönelik haritalamada, sinyal yoğunluğunda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu da gliosisin yokluğunu ya da nörodejeneratif süreçleri düşündürürken, NAA'daki azalma, daha önce postmortem araştırmalarda, şizofrenlerin beyninde bulunduğu düşünülen hücresel yapı bozuklukları (cytoarchitectural abnormalities) nöro-gelişimsel hipotez için ek destek sağlamaktadır. En dikkat çekici bulgular şu şekilde sıralanabilir: (i) parahipokampal girusun yüzeyel katlarında gelişim geriliği (ii) dentat girusun granüler tabakasında ve özellikle de yüzeyel laminada olmak üzere etnorinal korteksteki nöron sayısında azalma; (iii) lateral temporal, prefrontal ve singulat kortekslerin II. tabakasındaki internöronlann yoğunluğunda azalma ve aynı bölgelerin V. tabakasındaki piramidal hücre yoğunluğunda artış bulunmuştur.

Bu anormalliklerin tümü nöronların farklılaşma sürecindeki bozukluğa ya da hücre göçünün (migrasyon) prematür bir aşamada durakladığına işaret etmektedir. Hücre göçündeki sorun, gebeliğin ikinci trimesterinde, beyindeki gelişimsel süreçlerde anormallik bulunduğunu düşündürmektedir. Bu gelişim bozukluklarının korteksin farklı bölümleri arasındaki iletişimi değişikliğe uğratarak, bilgi işlem sürecinde bozukluğa yol açması akla yatkındır.

Yukarıdaki bulgulara göre, prefrontal ve temporolimbik bölgelerdeki patolojik

değişiklikler, nörolojik gelişim sürecinde bozukluk olduğunu düşündürmektedir ve şizofrenlerdeki bazı bilişsel defisitlerden sorumlu olabilir. Şizofrenlerde, işleyen belleği ve yönetsel işlevleri değerlendiren nöropsikolojik testlerde pek çok bozukluk görülür. Değişik derecelerde olsa da, şizofrenlerde bellek ve yönetsel işlev defisitleri ile sık karşılaşılır ve biri şizofrenik olan diğeri olmayan monozigot ikizlerde gerçekleştirilen çalışmaların gösterdiği gibi, bu tür defisitlerde tutarlılık söz konusudur (Al-Amir).

(Al- Amir H, Weinberger DR. Recent developments in schizoprenia researches (In) Psychopharmacology of Schizophrenia, Reveley MA & Deakin JFW (eds)Arnold, London, 2000)

Kaynaklar:

1. Al- Amir H, Weinberger DR. Recent developments in schizoprenia researches (In) Psychopharmacology of Schizophrenia, Reveley MA & Deakin JFW (eds) Arnold, London, 2000)
2. Barnes TE, Kane MJ: Choosing between old and new anti-psychotics. Current Opinion in Psychiatry 1996, 9:41-44.
3. Kane JM. Choosing Among Old and New Antipsychotics. J Clin Psychiatry 1996; 57:427-438.
4. Yüksel, N: Psikofarmakoloji, Bilimsel Tıp Yayınevi,Ankara 1998, s.58-122.
5. Berier A: Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri.Çeviren:Aydemir, Ö. Medikomat, Ankara, 1998.
6. Dilbaz, N; Bayam, G: Şizofrenide Yeni Ufuklar. Som Ofset Matbaacılık. Ankara, 1997
7. Meltzer HY (ed): Novel Antipsychotic Drugs. New York, Raven, 1992.
8. Tu.lular, I: Atipik Antipsikotikler ve Atipiklik Kavram. Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu -I. Sempozyum Kitab., Editörler: Ceylan, M.E.; Tarhan, N; Çetin, M. İstanbul, 1991, s. 57-62.
9. Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of Psychiatry.Eight edition. Williams & Wilkins Co., Baltimore-Maryland, 1998.
10. Davis JM; Casper R: Antipsychotic drugs: clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1977,14:260-282.
11. Hegarty JD; Baldessarini RJ; Thone M;Waternaux C; Oepen G: One hundred years of schizophrenia: a metaanalysis of the outcome literature. Am.J.Psychiatry,1994,151:1409-1416.
12. Loebel AD, Lieberman JA, Alvin Jr, Mayerhoff DI, Geisler SH,Szymansky SR: Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. Am. J. Psychiatry,1992, 149:1183-1188.
13. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S ve ark.: Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome. Am J Psychiatry 1994, 151:1744-1752
14. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY ve ark.: A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. Psychopharmacol 1989, 99(Suppl):68-72

15. Meltzer HY: Clozapine, Pattern of efficacy in treatment-resistant schizophrenia. Novel Antipsychotic Drugs (ed.) Meltzer HY, Raven Press LTD, New York 1992, pp:33-46.
16. Uzun Ö: Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klozapinin Etkinlik ve Yan Etki Spektrumunun İncelenmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, 1996, Ankara.
17. Kahn RS, Davidson M, Siever L, Gabriel S, Apter S, Davis KL: Serotonin function and treatment response to clozapine in schizophrenic patients. Am j Psychiatry 150: 9, 1993.
18. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988;45:789-796.
19. Meltzer HY: Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. Schizophr Bull 1992; 18 515-542.
20. Miller DD, Perry PJ, Cadoret R, Andreasen NC: A two and one-half year follow-up of treatment-refractory schizophrenics treated with clozapine. Biol Psychiatry 1992;31(March suppl):85A.
21. Breier A: The management of treatment-resistant schizophrenia.Current Opinion in Psychiatry, 1995,8: 41-44.
23. Meltzer HY.: Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. Schizophr Bull 1992,18(3): 515-542.
24. Baldessarini RJ, Frankenburg FR: Clozapine: a novel antipsychotic agent. N Engl J Med 1991; 324:746-754.
25. Breier A, Buchanan RW, Irish D, Carpenter WT Jr: Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia:outcome and longterm response patterns.Hosp Community Psychiatry 1993; 44: 1145-1149.
26. British Journal of Psychiatry: Clozapine: The atypical antipsychotic. Br J Psychiatry 160 (Suppl 17): 2, 1992.
27. Carpenter WT Jr, Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA: Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1995; 152:827-832.
28. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C,Howard A et all.:Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia:Response to treatment and predictors of outcome Am J Psychiatry 1994,151(12):1744-1752.
29. Hippius H: The history of clozapine. Psychopharmacology 99:53-55, 1989.
30. Jann MW: Clozapine. Pharmacotherapy 11:179,1991.
31. Ackenheil M: Clozapine-pharmacokinetic investigations and biochemical effcts in man. Psychopharmacology 1989;99(suppl):S32-S37.
32. Deutch AY, Moghaddam B, Innis RB, et al: Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: implications for novel therapeutic strategies for schizophrenia. Schizophr Res 4:121-156,1991.
33. Fitton A, Hell RC,:Clozapine;A review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. Drugs 40 (5): 722-747, 1990
34. Meltzer HY: The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. Schizophr Bull 17:263-287, 1991.
35. Kerwin RW: The new atypical antipsychotics. Br. J Psychiatry. 1994,164:141-148.
36. Gerlach J: New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects. Schizophr Bull 17:289-309,1991.

Bölüm 4

ŞİZOFRENİ ARAŞTIRMALARINDA KULLANILAN DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY

Giriş

Nöropsikiyatrik araştırmalarda kullanılan deneysel hayvan modellerinin bilimsel yeterliliğine ilişkin ölçütler tanımlanmıştır. Bu ölçütler gerek şizofreni gerekse başka psikiyatrik hastalıklarla ilişkili modeller için geçerlidir. Buna göre deneysel modeller öngörüsel, görüntüsel ve yapısal ölçütlere uyduğu derecede bilimsel olarak yeterli kabul edilebilir (1). Öngörüsel yeterlilik, deney hayvanlarından elde edilen sonuçlar ile klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar arasındaki ilişkiyi kapsar. Hayvan deneylerinde elde edilen ilaç etkileri klinik çalışmalarda da gözlenmelidir. Görüntüsel yeterlilik, hayvan modelinin insandaki hastalık belirtilerini ne ölçüde taklit ettiği ile ilişkilidir. Model insandaki belirtileri taklit ettiği ölçüde bilimsel yeterliliğe sahiptir. Yapısal yeterlilik ise hastalığa neden olan klinik koşul ile hastalığın oluşması arasındaki teorik ilişkiyi kapsar. Buna göre bir davranışsal model insanda hastalığa neden olan risk faktörlerini kapsadığı ve bunların hastalığa olan katkılarını doğru biçimde yansıtabildiği ölçüde bilimsel yeterliliğe sahiptir (2).

Şizofreni deney hayvanlarında gerçek anlamda modellenemeyen yegane insan hastalığı olarak tartışılabilir. Deney hayvanlarında insanlardaki gibi duygularını konuşarak ifade yeteneği olmaması araştırmalar için gerekli yeterliliğe sahip bir şizofrenik modelin oluşturulabilmesinin önündeki en önemli engellerden biridir. Yukarıda belirtilen yeterlilik ölçütleri bakımından değerlendirildiğinde de şizofrenik hayvan modellerinin diğer modellere göre ölçütleri sağlama bakımından daha zayıf kaldığı görülmektedir. Bu önemli kısıtlılıklara rağmen, deney hayvanlarında şizofreninin fizyopatolojisini ve şizofreni tedavisinde kullanılan veya kullanım potansiyeli olan yeni ilaçların etkilerini değerlendirmeye olanak veren bazı modeller geliştirilmeye çalışılmış ve sınırlı bir yeterlilik ile kullanılmaya başlanmıştır (2).

ŞİZOFRENİ ARAŞTIRMALARINDA KULLANILAN DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Koşullanmış Sakınma Cevabı (Conditioned Avoidance Responding)

Bu test için daha çok rodentler tercih edilir. Model rodentlerde aversif (istenmeyen, itici) bir uyarıya karşı oluşan koşullanmış sakınma cevabı üzerine nöroleptik ilaçların inhibitör etkilerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Aversif uyarıcı olarak ızgara zemine sahip iki bölmesi olan bir ortamda deneğin ayağına uygulanan elektrik şoku kullanılır. Denekte zaman içinde ayak şoku ile gelen istenmeyen uyarıya karşı diğer bölmeye kaçma veya sakınma davranışı ortaya çıkar.

Nöroleptik ilaçlar bu cevapları kendilerine özgü etkileri ile inhibe ederler. Nöroleptiklerle gözlenen inhibisyon aynı cevabı inhibe eden barbitüratlar, MAO inhibitörleri ve benzodiazepinler gibi diğer ilaçlardan daha farklı özelliklere sahiptir ve kolayca ayırdedilir (3). Nöroleptiklerin rodentlerde elektriksel ayak şoku uyarısı ile oluşan sakınma ve kaçma cevabını inhibe etme gücü ile klinik etkinlikleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (4). Bu bulgu aynı model üzerinde potansiyel bir şizofreni ilacının antipsikotik etkinliğinin gerek kontrol gerekse antipsikotik etki derecesi bilinen bir nöroleptik ile karşılaştırmalı olarak test edilebileceğine işaret etmektedir.

Bu model bazı farmakolojik sorunlara sahiptir ve bu sorunlar şizofreni ile ilgili psikofarmakolojik çalışmalardaki yeterliliğini kısıtlar. Şöyle ki, sakınma cevabını inhibe etmek için kullanılan nöroleptik antipsikotiklerin bu cevabı inhibe edici etkilerine tekrarlanan dozlarda tolerans gelişebilir (5). Öte yandan bu testin kullanılabilirliği klasik nöroleptikler ile kısıtlıdır. Atipik bir antipsikotik olan klozapinin bu test üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur (6). Dolayısı ile testin güvenilirliliği ve yeterliliği tüm nöroleptikleri kapsamamaktadır.

Bu kısıtlılıklarına rağmen koşullanmış sakınma cevabı klasik nöroleptikler ve klasik nöroleptiklere benzer etki mekanizmasına sahip olabilecek potansiyel şizofreni ilaçları için tarama testi olarak kullanılmaktadır.

Katatoni (Katalepsi) Testleri

Hem katatoni hem de katalepsi sözlük anlamı olarak kısaca “donup kalma” veya “donakalım” olarak ifade edilmektedir (7). Çeşitli kaynaklardaki tanımlarına bakıldığında her iki kelimenin de özellikle deney hayvanlarında lokomotor

aktivitenin tamamen yok olması ve spontan hareketlerin tamamen ortadan kalkması, konulduğu herhangi bir gözlem ortamında deney hayvanının belirli bir süre hiç kıpırdamadan bırakıldığı pozisyonda durması ve hiç hareket etmemesi ile karakterize bir durumu tanımlamaktadır (8-10). Bu durum "balmumu katılığı" (waxy rigidity/flexibility) (8,11) veya "plastik hareketsizlik" (plastic immobility) (9) gibi terimlerle de ifade edilmektedir. Bu durumdaki denek uyku veya anestezi halinde değildir ve yeterli bir uyarıya cevap verebilir (8).

İlgili literatür kapsamlı bir şekilde incelendiğinde, deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmaların çoğunda katalepsi teriminin kullanıldığı görülmektedir. Psikiyatri ve psikofarmakoloji alanında çalışanların bazıları da donup kalma ile karakterize durumun deney hayvanlarında katalepsi, insanda ise (özellikle katatonik şizofreni hastalarında) katatoni olarak adlandırılması gerektiğini ileri sürmektedirler. Bazı kaynaklarda da katatoni veya katalepsi nöroleptik ilaçların yüksek dozlarında ortaya çıkan kas sertliği ve hareketsizlikle karakterize bir yan etki olarak tanımlanmaktadır (11-13). Bununla beraber, literatürde deney hayvanları ile ilişkili çalışmalar söz konusu olduğunda katalepsi, klinik çalışmalar söz konusu olduğunda katatoni teriminin kullanılması ile ilişkili kesin bir öneri bulunmamaktadır. Aksine tıp terimleri ile ilişkili Türkçe sözlüklerde (7,14,15) ve İngilizce sözlüklerde (16) bu iki terim hemen hemen aynı ifadelerle tanımlanmaktadır. Öte yandan, katalepsi sözcüğünde yer alan "lepsi" eki epilepsi ve narkolepsi gibi ani ve nöbet şeklinde ortaya çıkan durumları daha iyi tanımlamaktadır. Eğer katatoni klinikte şizofreninin bir türü ve/veya bir belirtisi ise özellikle şizofreniye yönelik deneysel çalışmalarda donup kalma davranışını tanımlamak için "katatoni" sözcüğünü kullanmak daha doğru bir yaklaşım olabilir. En azından yukarıda ayrıntılı olarak tanımlanan davranış kalıbını ifade etmek için katotoni sözcüğünün kullanılması yanlış değildir. Bu bölümde, deneysel şizofreni modelinde "donup kalma" davranışını ifade etmek için katatoni sözcüğü tercih edilmiştir (2).

Deney hayvanlarında katatoni oluşturan durumlar ekstrapiramidal sistemde bir hasara veya bozukluğa işaret eder. Katatoni testi ilaçların özellikle ekstrapiramidal santral sinir sistemi üzerine etkilerini rodentlerde değerlendirmeye yönelik bir davranış modelidir (17). Nöroleptik ilaçlar gibi santral sinir sisteminde özellikle striatumda dopaminerjik aşırımı inhibe eden ilaçlar rodentlerde belirgin katatoni oluştururlar (17,18).

Katatoni ölçümleri için "dikey tel testi" (vertical wire test) sık kullanılan basit ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (19). Burada 90°'lik bir açı ile dik olarak

yerleştirilmiş bir tel üzerine bırakılan deney hayvanının hareketsiz kalış süresi kaydedilir (Resim 1). Katatoninin pozitif kabul edilebilmesi için bu sürenin 15 saniyeden fazla olması gerekir. Bu tel 45°'lik bir açı ile konabileceği gibi (20) tamamen yatay olarak da konabilir. Tel yatay olarak yerleştirilmişse katatoninin pozitif kabul edilebilmesi için deney hayvanı en az 120 saniye pozisyonunu hiç değiştirmelidir. Katatoni değerlendirilirken dikey testte en az 15 saniye, yatay testte 120 saniyenin üzerinde hareketsiz kalış sürelerinin ortalaması alınabileceği gibi, gruplarda katatoni belirlenen denek yüzdesi veya katatotoninin süresi skorlanarak katatoni şiddeti üzerinden de değerlendirme yapılabilir.

Dikey tel testinde katatoni şiddeti katatoni süresi üzerinden skorlanarak değerlendirilebilir (Tablo 1).



Resim 1: Sıçanda dikey tel testinde katatoni (2).

Tablo 1: Dikey tel testinde katotoni şiddetinin skorlanması (2,10)

Katatoni süresi	Skor
< 15 san	0
15-20 san	1
21-35 san	2
36-50 san	3
51-60 san	4
> 60 san	5

Katatoni testi rodentlerde şizofreni tedavisinde kullanım potansiyeli olan ilaçların ekstrapiramidal yan etki oluşturup oluşturmadıklarının veya oluşturdukları ekstrapiramidal hasarın derecesinin örneğin klasik antipsikotiklerle karşılaştırılmasının yapılabilmesi için tarama testi olarak kullanılır.

Sıçan Pençe Testi

Ellenbroek ve diğ. (21) şıçanlarda spontan olarak gözlenebilen ön kol ve arka bacak çekme davranışının şizofreni ile ilişkili davranışsal bir model olarak kullanılabileceğini ileri sürmüştür.

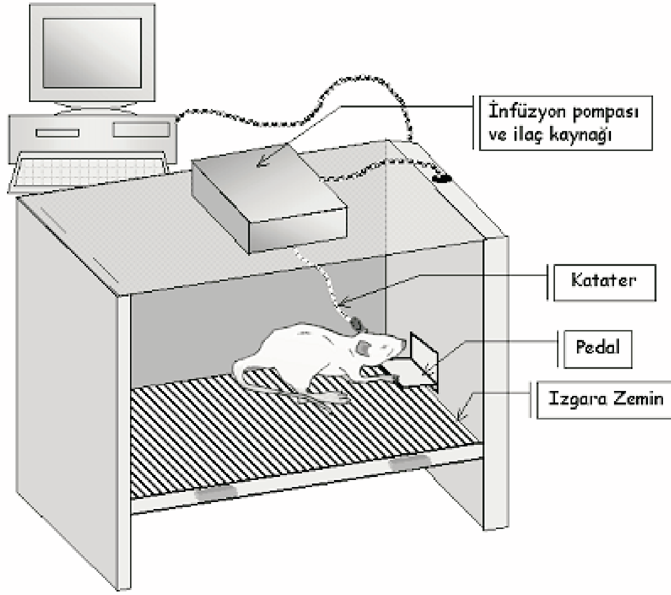
Bu test sıçanlarda ilaçların spontan ön kol ve arka ayak çekme süreleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi esasına dayanır (22). Nöroleptik antipsikotik ilaçlar ön kol ve arka bacak spontan geri çekme süresini arttırırken, atipik antipsikotikler ön kol çekme süresini arttıran dozlarından çok daha düşük dozlarda sadece spontan arka ayak çekme süresini arttırırlar. Testin bu özelliği nöroleptik ve atipik antipsikotiklerin birbirinden ayırdedilmesine olanak sağlar. Yani şizofreni tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir ilacın farmakolojik özelliği hakkında fikir verir. Bu testin önceki iki teste en önemli üstünlüğü tekrarlayan dozlara tolerans gelişmemesidir (22).

Kendini Uyarma (Self-Stimülasyon) Paradigmaları

Nöroleptik ilaçlar başta olmak üzere birçok antipsikotik ilacın verilmesi deney hayvanlarında intrakraniyal elektriksel uyarıya bağlı koşullanmış pedala basma davranışını inhibe ederken (23) intravenöz kokain kendine verme amacıyla pedala basmayı stimüle eder (24). İntrakraniyal uyarıya bağlı pedala basma beyin ödüllendirme sistemi ile ilişkilidir ve bu davranışta dopaminerjik sistemin önemli bir katkısı söz konusudur. Nöroleptik verilmesi durumunda intrakraniyal uyarıya bağlı pedala basmada azalma anhedonik bir durumun ortaya çıkması olarak kabul edilir (25) ve bu davranış motor fonksiyonlar üzerine nöroleptik antipsikotiklerin etkilerini değerlendirmeye yönelik bir model olarak kullanılabilir. Burada tek istisna klozapindir. Klozapin diğer antipsikotiklerin aksine kokain kendine verme amacıyla pedala basmayı azaltır (24).

Kendini uyarma çalışmaları Şekil 1'de görülen kendine verme düzeneğine benzer bir düzenek ile gerçekleştirilir. Psikostimülanlar gibi ödüllendirici nitelikli ilaçlar bu düzenekte deneğin pedala basarak daha çok doz almasına neden olurlar. Bu düzenekte ödüllendirici ilaç deney hayvanının jügüler venine veya doğrudan beyine yerleştirilen katater ile pedala basıldığı zaman alınır.

Denek her pedala bastığında belli bir miktar doz alır. Bu dozu pedala bir kez basarak alabileceği gibi birden fazla kez basarak da alabilir. Kendini uyarma çalışmalarında pedala basıldığında ödüllendirme sistemi elektriksel olarak uyarılır ve ödüllendirme etkisine bağlı olarak deneğin pedala basma sayısı artar. Bu tip çalışmalarda elektriksel uyarı beynin uygun bölümüne yerleştirilen bir katater aracılığı ile iletilir.



Şekil 1: Kendine-verme test düzeneği (2).

Bu model klozapin dışında kalan gerek klasik gerekse atipik antipsikotiklerin ve antipsikotik etki potansiyeli bulunan ilaçların dopamin aracılı ödüllendirme sistemi üzerine negatif etkilerinin saptanması ve buna bağlı olarak ilaçların antipsikotik etki güçlerinin değerlendirilmesi ve/veya kestirilmesine olanak sağlar.

Latent İnhibisyon Paradigmaları

Latent inhibisyon nötral bir uyarı ile ilk kez karşılaşma ile ilişkilendirilmiş koşullanmış öğrenmenin gecikmesi olarak tanımlanabilir ve seçici dikkat hakkında doğrudan fikir verebilen bir fenomendir. Burada koşullanmış cevap oluşturmak üzere kullanılacak uyarı önce nötral olarak bir kez uygulanarak deney hayvanının uyarı ile tanışması sağlanır. Daha sonra aynı uyarı koşullanmış öğrenme oluşturmak üzere kullanıldığında ilk nötral maruziyete

bağlı olarak koşullanmış öğrenmede gecikme oluşur ve gecikme süresi "latent inhibisyon" olarak tanımlanır (26).

Latent inhibisyon fenomeni şizofrenide dışarıdan gelen bir uyarıyı işleyerek geçerli ve sağlıklı bir cevaba dönüştüren dikkatle ilişkili nörobiyolojik sistemlerdeki bozukluğu taklit edici niteliktedir. Bu model dopaminerjik aktivitede aşırı artış gibi şizofreninin daha çok akut dönemleri ve pozitif semptomları ile ilişkilendirilebilir; kronik şizofreni hakkında fikir verici değildir (27).

Latent inhibisyonun şizofreni çalışmalarında kullanılabileceği fikri bu davranışın kronik kullanıldığında çeşitli psikozlara neden olan amfetamin ile etkilenmesinden çıkmıştır (28,29). Daha yakın tarihli deneysel araştırmalar bu davranışın çeşitli antipsikotik ilaçlar tarafından da etkilendiğini göstermiştir. Örneğin, sıçanlara haloperidol verilmesi latent inhibisyon cevabını uyarır (30,31). Haloperidol ile latent inhibisyonun uyarılması haloperidolün klinik antipsikotik etkileri ile benzer özelliklere sahiptir. İlacın yüksek dozları ile etkinlik kısıtlanırken tekrarlayan dozların oluşturduğu etkiye tolerans gelişmez (32). Haloperidol verilmesi şizofreni olmayan deneklerdeki latent inhibisyon cevabını da arttırıcı etkiye sahiptir (33). Latent inhibisyon cevabı atipik antipsikotiklere daha az duyarlıdır (34-37).

Dopamin reseptörleri gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında latent inhibisyon cevabını negatif yönde modüle eder. Apomorfin başta olmak üzere D1 ve D2/D3 dopamin reseptör agonistlerinin verilmesi sıçanlarda latent inhibisyonu bloke eder (38). Amfetaminin de şizofreni hastası olmayan insanlarda bu davranışı bloke ettiği bilinmektedir (39,40).

Ürkme Refleksinin Zayıf Bir Ön Uyarı Aracılığı İle İnhibisyonu (Prepulse İnhibition of the Startle Reflex)

Bu model şizofreninin uyarının işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici zihinsel fonksiyonlarda yaptığı bozukluğu yansıtır. Modelin esası ürkme refleksini uyaran sesli (akustik) veya dokunsal (taktil) bir uyarı verilmeden önce deney hayvanına zayıf bir uyarı verilmesine ve daha sonra asıl uyarıya deney hayvanının yeterli bir ürkme refleksi ile karşılık verip veremediğinin ölçülmesine dayanır. Normal deneklerde daha zayıf bir uyarı ile öncelendiğinde asıl uyarıya verilen ürkme refleksi inhibe olur. Şizofreni hastalarında daha zayıf bir ön uyarıyı izleyerek verilen asıl uyarıya karşı oluşan ürkme refleksinin şiddeti zayıflamaz. Aynı şiddettedir veya daha da şiddetli bir ürkme cevabı ortaya çıkabilir (41,42).

Deney hayvanlarında, özellikle sıçanlarda, dopaminerjik agonistlerin sürekli olarak verilmesi veya limbik korteks, striatum, pallidum ve retikuler formasyon ile ilişkili nöronal yolaklarda stereotaksik yöntemlerle lezyonlar oluşturulması daha zayıf bir ön uyarı ile öncelenen asıl uyarıya verilen ürkme cevabı inhibisyonunu ortadan kaldırır (42). Nükleus akkumbens bölgesinde yer alan dopamin reseptörlerinin selektif olarak aktivasyonu (43,44) veya medial prefrontal kortekste yer alan dopamin reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi (45) benzer etkiler oluşturur ve şizofreni için hayvan modeli olarak kullanılabilir. Bununla beraber, nükleus akkumbenste yer alan dopaminerjik reseptörlerin aktivasyonu veya medial prefrontal korteksteki dopaminerjik nöronların antagonize edilmesi latent inhibisyon paradigmasını etkilemez (45,46), dolayısı ile şizofreninin akut dönemleri ve pozitif semptomları ile ilişkili çok iyi fikir veremeyebilir.

Sıçanlarda sosyal izolasyonun da latent inhibisyon paradigmasını etkilemeksizin ürkme refleksinin zayıf bir ön uyarı sonrası inhibisyonunu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (47). Diğerleri kadar sık olmasa da sosyal izolasyonu izleyerek ürkme refleksinin değerlendirilmesi şizofrenik hayvan modeli olarak kullanılmaktadır.

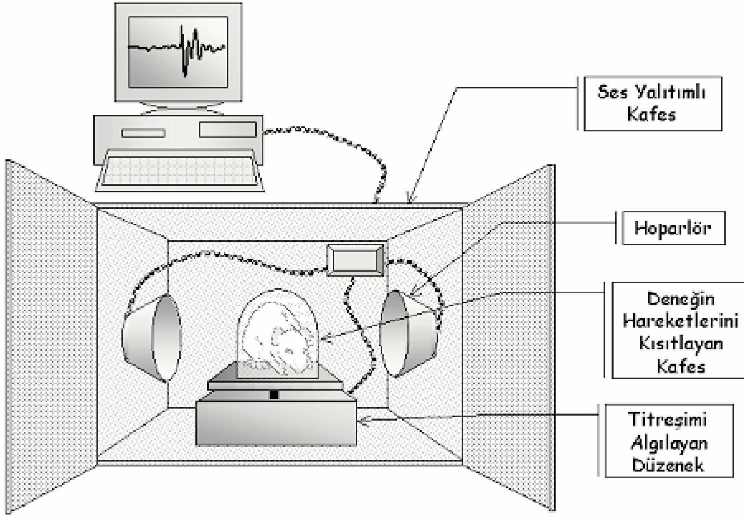
Burada dikkati çeken bir nokta latent inhibisyon paradigması ile ürkme refleksi inhibisyonunun değerlendirilmesine yönelik testlerin şizofreni ile ilişkili farklı semptomların ve şizofreninin farklı yönlerinin araştırılmasına olanak vermesidir. İlginç olarak normal deney hayvanlarına antipsikotik ilaçların verilmesi latent inhibisyonu anlamlı ölçüde etkilerken ürkme refleksinin inhibisyonu üzerinde anlamlı bir etki oluşturmamaktadır (42).

Günümüzde ürkme refleksi davranışının hassas bir şekilde ölçülebilmesine olanak sağlayan cihazlar mevcuttur (Şekil 2).

Rodentlerde Sosyal Etkileşme Testi İle Şizofreninin Değerlendirilmesi

Sosyal etkileşme testi genellikle rodentlerde ilaçların anksiyolitik veya andidepresan aktivitelerini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu model aynı zamanda şizofreninin neden olabileceği sosyal davranış bozuklukları üzerine çeşitli antipsikotik ilaçların etkilerini değerlendirmek için de kullanılabilir (48). Bu modelin esası uzun süre aynı ortamda yaşamış, birbirini tanıyan (familiar) veya aynı ortamda birlikte yaşamamış birbirini tanımayan (unfamiliar) sıçan çiftleri arasındaki aktif ve agresif olmayan davranışsal etkileşimler üzerine antipsikotik etkileri olan veya olmayan ilaçların akut olarak

verilmesini izleyerek bu ilaçların sosyal etkileşme davranışları üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesine dayanır.



Şekil 2: Rodentlerde ürkme cevabı ölçme cihazı. Burada sıklığı ve şiddeti ayarlanabilen sesli uyarı hoparlörler aracılığı ile ses yalıtımlı kafes içinde yer alan deneğe iletilir. Deneğin ürkme refleksi üzerinde durduğu titreşime duyarlı bir düzenek aracılığı ile algğlanarak bilgisayara aktarılır. Elde edilen veriler bilgisayar ortamında değerlendirilir (2).

Özellikle sıçanların deneysel psikofarmakoloji çalışmalarında kullanılabilecek spontan sosyal davranışlarının neler olduğu ve nasıl değerlendirilebileceği iyi tanımlanmıştır (49,50). Sosyal davranış testlerinde dikkate alınması gereken noktalardan biri deney hayvanının alıştığı ve yaşadığı ortamda bireysel davranışlarının yanısıra birlikte yaşadığı diğer hemcinslerine karşı davranışlarının da değerlendirilmesidir.

Sıçanların sosyal davranışları "dikkatle araştırma (explore scan)", "inceleme ve arkadaşlık (investigation and mating)", "saldırı/çatışma (aggression)", "boyun eğme/sinme (submission)", kaçma (escape)" ve "kendine bakma/tımar etme (maintenance)" gibi temel davranışlarındaki değişiklikler incelenerek değerlendirilir (50).

"Dikkatle araştırma davranışı" değerlendirilirken sıçanın fiziksel çevreye uyum sağlama ve lokomotor aktivite davranışları gözlenir. Özellikle dikilme davranışı ile karakterize vertikal aktivitede ve çevreyi incelemeye yönelik davranışlardaki

artış veya azalma kaydedilir.

"İnceleme ve arkadaşlık davranışında" bir sıçanın aynı ortamda yaşadığı diğer bir sıçana yaklaşması (direkt olarak ona yönelmesi), ona burnu ile dokunması ve incelemesi, koklaması, üzerine çıkmaya çalışması (attempt mount) veya ona dokunacak kadar yakın pozisyonda etrafında inceler tarzda dolanması gibi davranışları değerlendirilir.

"Saldırı ve çatışma davranışı" olarak sıçanın sinirli bir şekilde taranması, her an saldıracakmış gibi agresif bir duruş (postür) (Resim 2) sergilemesi, diğer sıçanı agresif bir tavır ile itmesi veya çekmesi, diğer sıçana saldırıp ısırması gibi davranışları davranışın şiddetine göre skorlanır.

"Sinme veya kaçma davranışı" olarak sıçanın diğer sıçan karşısında sergilediği ondan korktuğunu belli eden her çeşit tavrı değerlendirilir. Bu davranışlar sinmiş bir duruş biçiminden, şiddetli kaçmaya kadar değişen bir aralıkta skorlanır.



Resim 2: Sıçanda agresif duruş (2).

Şıçanın dili ile yalayarak pençelerini ve vücudunun ulaşabildiği yerlerini temizlemesi, taranması, silkelenmesi, erkek deneklerin penislerini yalaması, bulundukları ortamdaki talaş vb... gibi materyalı kazması veya bir yerden başka

bir yere taşıması ve yeme-içme davranışı "kendine bakma/tımar" davranışı içinde değerlendirilir.

Sosyal etkileşme testlerinde deney hayvanlarının davranışsal etkileşime girdiği diğer denek ile aynı cinsiyetten veya farklı cinsiyetten olması mutlaka dikkate alınmalıdır. Diğer önemli bir nokta da bu etkileşme davranışlarının skorlanmasının veya değerlendirilmesinin sağlıklı yapılabilmesi için sıçan davranışı konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip tarafsız bir gözlemcinin kullanılmasının gerekliliğidir. Deneklerin birim zamandaki sosyal etkileşimleri gözlem kafesine monte edilmiş bir video sistemi ile kaydedilerek ve daha sonra bu kayıtlar seyredilerek daha sağlıklı bir gözlem yapmak mümkündür.

Antipsikotik ilaçlar birbirini tanımayan denekler arasındaki sosyal etkileşme davranışlarını değiştirirken, birbirini tanıyan denekler arasındaki sosyal etkileşmeyi değiştirmez. Nöroleptik antipsikotikler sosyal etkileşmeyi azaltırken atipik antipsikotikler rodentler arasındaki sosyal etkileşmeyi artırıcı yönde etki yapar. Anksiyolitik bir ilaç olan diazepamın da sıçanlarda sosyal etkileşmeyi artırdığı bilinmektedir. Bir atipik nöroleptik olan klozapinin de maymunlarda klasik nöroleptiklerin aksine sosyal etkileşmeyi artırması aynı zamanda anksiyolitik etkisinin de bulunması ile açıklanabilir (51).

Fensiklidin ve amfetamin gibi psikomimetikler de gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında sosyal etkileşme davranışlarında azalmaya neden olurlar. Bu ilaçların kronik olarak verildiği sıçanlarda sosyal etkileşmeye girmeme tersine sosyal etkileşimden kaçınma gözlenir (52).

Fensiklidin ile indüklenen stereotipik davranış artışı şizofreninin pozitif semptomları, sosyal izolasyon ise negatif semptomları ile ilişkili davranışlar olarak değerlendirilebilir (53). Üç hafta veya daha uzun süreli kronik klozapin verilmesi (53) veya klozapin benzeri başka antipsikotiklerin kronik olarak her gün verilmesi (54) sıçanlarda gözlenen fensiklidin ile indüklenmiş stereotipi artışını ve sosyal izolasyonu ortadan kaldırır veya hafifletir. Bu gözlemler fensiklidin ile indüklenen stereotipik aktivite ve sosyal izolasyonun sıçanlar üzerindeki şizofreni araştırmalarında değeri olabileceğine işaret etmektedir.

Maymunlarda Sosyal Etkileşme Testi İle Şizofreninin Değerlendirilmesi

Rodentlerdeki sosyal etkileşmenin şizofreni modeli olarak kullanılmasındaki en büyük kısıtlılık insan sosyal davranışlarının çok daha kompleks olması ve çeşitlilik göstermesine bağlı olarak şizofreni hastalarında gözlenen sosyal

çekilme ve sosyal becerilerdeki bozulmaların rodentlerde yeterince taklit edilememesidir.

Maymunlar sosyal davranışlar bakımından insana daha yakın ve rodentlere göre daha zengin sosyal davranış biçimlerine sahiptir. Dolayısı ile şizofreni hastalarında gözlenen sosyal çekilme ve sosyal beceri bozuklukları maymunlarda rodentlere göre daha iyi taklit edilebilir.

Bir deneysel şizofreni modeli olarak maymun sosyal davranışlarının izlenmesi ve değerlendirilmesi yeterli ekipmanı olan laboratuvarlarda yeni şizofreni ilaçları geliştirilmesine yönelik çalışmalarda ve mevcut ilaçların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu modelde şizofreninin negatif formlarında gözlenen sosyal çekilme (social withdrawal) davranışına neden olduğu düşünülen amfetamin gibi psikostimulan maddeler kullanılır. Amfetamin verilmesi maymunlarda sosyal çekilme ve sosyal izolasyona neden olmaktadır (55-57). Bu durum belirli bir ortamda sosyal bir düzen içinde yaşayan maymunlarda uzamsal olarak birbirlerinden uzaklaşmanın yanısıra gerek aktif gerekse pasif tüm sosyal davranışların süresi ve sayısında belirgin bir azalma ile karakterizedir (56-58). Amfetamin ve benzeri psikostimulanlar sosyal çekilmenin yanısıra doza bağımlı olarak stereotipik hareketlerde artışlara da neden olurlar. Sosyal çekilme ile ilgili davranışlar şizofrenin negatif semptomları, stereotipik aktivitede artış ise şizofrenin pozitif semptomu olarak kabul edilebilir (58).

Amfetaminin akut veya kronik verilmesi sosyal davranışları farklı şekillerde etkiler. Örneğin, akut amfetamin verilmesi süslenme veya kendine bakım yapma (grooming) ve birbirine sokulma, birbirine sarılma (huddling) gibi davranışlarda azalmaya neden olurken boyun eğici veya itaatkar (submissive) davranışlarda belirgin artışlara neden olur. Başka hayvanlara bakma, onların davranışlarını veya çevreyi izleme gibi davranışları ise etkilemez (55,57).

Bu model şizofreninin pozitif semptomlarının yanısıra özellikle negatif semptomlarının da insandakine yakın ölçüde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bununla beraber, rodent sosyal etkileşme modeline göre daha donanımlı bir laboratuvar, uzman ve ekipmana gereksinim göstermektedir ve ona göre çok daha pahalı bir modeldir.

Yüksek Doz Akut Amfetamin Verilmesi İle Uyarılan Stereotipi

Deney hayvanlarına yüksek dozda amfetamin verilmesinin koklama, yalanma

ve kemirme davranışlarının artışı ile karakterize stereotipik hareketler oluşturduğu eskiden beri bilinmektedir (59). Amfetamin yüksek dozlarda alındığında insanlarda da şizofrenide gözlenene benzer, anlamsız davranışların sürekli tekrarlanması ile karakterize stereotipiye neden olur. Bu noktadan hareket ile yüksek dozda amfetamin ile uyarılmış stereotipik davranışların incelenmesi deney hayvanlarında şizofreninin davranışsal ve nörokimyasal boyutta incelenebileceği bir model olarak teklif edilmektedir (8).

Kronik Amfetamin İntoksikasyonu

Şizofreninin nörokimyasal patolojisinde dopaminin katkısından (60,61) yola çıkılarak ileri sürülmiş bir modeldir. Sizofreni hastalarında subkortikal limbik sistemi innerve eden dopamin nöronlarında hiperaktivite olduğunu destekleyen bazı klinik bulgular vardır. Örneğin bazı şizofreni hastalarında dopaminerjik agonistlerin verilmesi dopaminerjik hiperaktivite ile uyumlu semptomları ağırlaştırırken (62), antidopaminerjik tedavi bu semptomların kontrolüne yardımcı olmaktadır (63). Şizofreninin negatif semptomlarının da prefrontal korteksi innerve eden dopaminerjik nöronlarda hipoaktiviteye bağlı olduğu ileri sürülmüştür (61).

Deney hayvanlarında santral dopaminerjik reseptörlerin uygun ilaçlarla uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkan davranışsal değişikliklerin psikotik semptomlarla ilişkili olabileceği ve bu deneysel modellerin psikozların değerlendirilmesinde kullanılabileceği uzun bir süredir teklif edilmektedir (64-66). Özellikle kedilerde ve maymunlarda kronik amfetamin uygulanmasını izleyerek gözlenen davranışsal problemlerin şizofreninin motor ve bilişsel semptomlarını taklit ettiği ileri sürülmüştür (65,67). Deney hayvanlarında kronik amfetamin verilmesinin son dönemlerinde gözlenen motor bozukluklar arasında postür bozukluğu ve huzursuz hareketler (restless shifting) sayılabilir. Davranışsal etkilere ise azalmış veya yetersiz sosyal aktivite ve tereddütlü yapılan ve sonu getirilemeyen davranışlar örnek verilebilir.

Nielsen ve diğ. (67) maymunlarda kronik amfetamin verilmesi sırasında aslında var olmayan bir uyarıya yönelme şeklinde ardışık hareketler gözlemlemiş ve bu davranışların halüsinasyonlar olarak değerlendirilebileceğini ileri sürmüştür. Nöroleptik antipsikotik ilaçların verilmesi bu davranışları hızla ortadan kaldırmaktadır. Bu durum, bu davranışların şizofrenide ortaya çıkan halüsinasyonların değerlendirilmesine yönelik olarak kullanılabileceği izlenimini vermektedir.

Kronik amfetamin intoksikasyonu da bir önceki model gibi şizofreninin gerek negatif gerekse pozitif semptomlarının deney hayvanlarında değerlendirilmesine olanak sağlayan bir modeldir.

Yüksek Doz Fensiklidin Verilmesi

Fensiklidin düşük dozlarda verildiğinde insanlarda ve deney hayvanlarında orta derecede bir lokomotor uyarılmaya neden olurken, yüksek dozlarda oryantasyon bozukluğu, bilişsel faalyetlerde bozukluk, ajitasyon, rijidite, katatoni ve tremorlarla karakterize bir sendrom oluşturur. Normal bireylerde de fensiklidin kullanımı şizofrenin akut dönemini taklit eden belirtiler oluşturur (68). Yüksek doz fensiklidin verilmesi ile gözlenen semptomlar şizofreninin akut dönemindeki pozitif ve negatif semptomlardan bazılarını taklit edebilir ve bu model şizofreni çalışmaları için önerilmiştir (69).

Hippokampal Hasar ile Şizofreninin Değerlendirilmesi

Deney hayvanlarında hippokampusun deneysel lezyonları gerek hippokampal volümde gerekse amigdalanın volümünde değişikliğe neden olmaktadır. Bu volüm değişikliklerinin şizofreninin nöropatalojik komponentlerinden biri olduğu ileri sürülmüştür (70,71).

Deney hayvanlarında hippokampusun bilateral lezyonları dikkat ve uyarılma gibi spesifik davranışları, öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçleri ve deri iletimi gibi fizyolojik reaksiyonları etkiler. Şizofreni hastalarında da bu davranış ve süreçlerde bozulmalar ortaya çıkmaktadır. Deney hayvanlarında hippokampal hasar sonrası ortaya çıkan bu tip davranışsal bozukluklar klinikte etkili olduğu bilinen antipsikotik ilaçların verilmesi ile ortadan kaldırılabilmektedir (72).

Eksitatör amino asit yapısında bir nörotoksin olan ibotenik asidin intraserebral mikroinjeksiyonu 42 günlük genç-erişkin sıçanların ventral hippokampusunda hasara neden olur. Bu uygulama ayrıca santral dopaminerjik sistemde nörobiyokimyasal değişikliklere de neden olabilmektedir. Bu işlem sonucunda rodentlerde spontan araştırıcı davranışlarda ve amfetamin ile indüklenen lokomotor aktivitede artışlar gözlenir. Limbik (ventral) striatumu innerve eden dopaminerjik nöronların aktivitesi artarken, medial prefrontal korteksi innerve eden dopaminerjik nöronlarda aktivite azalması ortaya çıkar (73).

Şizofreni ile ilişkili temporal lob amigdaloid–hippokampal kompleks volümünde azalma gibi nöroanatomik değişiklikler adolesan veya genç erişkin

dönemde ortaya çıkan erken patolojilerle ilişkilidir (74,75). Sıçanlara postnatal 7. günde ibotenik asid verilmesiyle oluşan hippokampal hasar ve sonrasında gözlenen yeni bir çevrede ölçülen lokomotor aktivitede hızlı artışın gözlenememesi gibi davranışsal problemlerin şizofreninin özellikle genç-erişkin dönemdeki erken belirtilerinin değerlendirilmesine yönelik bir hayvan modeli olabileceği ileri sürülmüştür. (76).

Yüksek Çevresel Basınç İle Uyarılmış Şizofreni Benzeri Semptomlar

Çok yüksek çevresel basınca maruz kalan derin deniz dalgıçlarında nörolojik semptomların yanısıra nöroleptik antipsikotiklerin verilmesi ile önlenebilen veya hafifiletilebilen delüzyonlar, halüsinasyonlar ve ajitasyon gibi psikotik reaksiyonlar gözlenebilmektedir (77). Yaşanan ortamdaki artmış basıncın santral nörotransmitterler üzerinde oluşturabileceği bazı değişikliklerin şizofreninin bazı belirtilerini de içeren psikozlara neden olduğu ve bu yöntemin sıçanlara uygulanarak şizofreninin değerlendirilmesine yönelik bir hayvan modeli oluşturulabileceği ileri sürülmüştür (78).

Sıçanların bulundukları çevrede belli bir süre yüksek basınca maruz bırakılması spontan lokomotor aktivitede anlamlı artışlara neden olmakta ve bu artışlar nöroleptik uygulaması ile önlenebilmektedir. Yüksek basınca bağlı lokomotor aktivite artışı nükleus akkumbens ve putamende dopaminerjik artış ile birlikte gözlenmektedir (78).

Bu model şizofreninin davranışsal ve nörokimyasal temeli ile uyumludur ve şizofrenide aşırı artmış mezolimbik dopaminerjik nöron aktivitesi hipotezini de destekler niteliktedir. Modelin en zayıf noktası ise şizofreniyi insanlarda indükleyen gerçek koşullarla fazla ilişkili olmaması ve negatif semptomların değerlendirilmesine olanak vermemesidir. Bu kısıtlılıklarına rağmen, şizofreni tedavisine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesinde ve mevcut ilaçların etkilerinin karşılaştırılmasında kullanılabilicek hızlı sonuç veren ve pratik bir model olarak kullanılabilir.

Genetik Modeller

Yukarıda anlatılan modeller her ne kadar şizofreninin psikofizyolojik yapısı hakkında fikir verse ve deney hayvanlarında gözlenen semptomlar insanlardaki bazı semptomlara benzerlik gösterse de ideal bir deneysel şizofreni modeli olmaktan oldukça uzaktır. Şizofreni tablosunun net bir şekilde tanısının konabilmesine olanak sağlayacak şiddet ve çeşitlilikte semptomların ortaya

çıkması çok defa uzun süreli, yıllar içinde oluşan nöronal bozukluklara veya olumsuz psikolojik ve sosyal etkenlerin yıllarca bireyi stres altında tutmasına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Deneysel modellerde ise çok defa daha kısa süreli nöronal bozukluklar ve çevresel kısıtlılıklar söz konusudur. Özellikle rodent modellerinin insandaki şizofreninin bazı semptom ve/veya semptomlarını taklit etse bile gerçek şizofreni tablosunu ne kadar yansıttığı hala tartışmalıdır. Primatlarla çalışmak ise etik zorlukların yanısıra oldukça masraflıdır ve özel donanımlı laboratuvarların kurulmasını gerektirmektedir. Bu noktada bilim insanları genetik olarak şizofrenik hayvan modellerinin oluşturulabilmesi için çalışmalarını yoğunlaştırmışlardır. Ancak şizofrenik genetik modeller henüz yaygın olarak kullanılamamaktadır (2).

Yukarıda anlatılan bazı deneysel modellerin türe bağlı olarak farklılıklar sergilemesi ilginç ve bu alandaki araştırmaların giderek hızlanmasına neden olan bir veridir. Örneğin, inbred sıçan zincirleri arasında akustik ürkme cevabının ön uyarı ile inhibisyonuna duyarlılık bakımından fark gözlenmiştir (79,80). Genç rodentlerde hippokampal lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkan spontan ve amfetamin ile indüklenmiş lokomotor aktivite cevaplarındaki farklılıklar da belirgin bir şekilde tür ile ilişkilidir. Hippokampal hasarın genişliği de türe bağlı farklılıklar sergiler. Lewis sıçanlarda hippokampal hasar lokomotor aktivitede anlamlı bir değişiklik oluşturmazken, Fisher sıçanların lokomotor aktivitesi hippokampusun en küçük lezyonunda bile anlamlı ölçüde değişmektedir. Spraque-Dawley sıçanlarda ise daha geniş hippokampal lezyonlar ile lokomotor aktivitede değişiklikler oluşmaktadır (81). Bu veriler şizofreninin bazı semptomlarının genetik bir temeli olabileceğine işaret etmektedir.

Gerçekte şizofreni hastalarının nöroleptik tedaviye yanıt verme veya nöroleptik tedaviden yararlanma düzeyleri de farklılıklar sergilemektedir. Yapılan klinik çalışmalarda hastaların %7-30'unun nöroleptik tedaviye hiç yanıt vermediği gösterilmiştir. Nöroleptik tedaviye oldukça hızlı ve etkin yanıt veren hasta sayısı ise oldukça kısıtlıdır (82,83). Gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında tedaviye değişik duyarlılıkta yanıt vermenin genetik olarak dopamin D2 reseptörlerinin sayısında ve/veya duyarlılığında bireyler arasındaki farklılıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Gerbillerde ve farelerde nöroleptiklere cevap vermedeki duyarlılığa bağlı olarak spesifik üretme programları devam etmektedir. Kısa bir süre içinde şizofrenin bazı semptomlarını spesifik olarak sergileyebilen genetik modeller sunulabilecektir. Bu modellerin sunulması şizofreninin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve daha etkin yeni ilaçların geliştirilmesine de yardımcı olacaktır.

Kaynaklar:

1. Willner P. Animal models of depression: validity and applications. In: Depression and Mania: from Neurobiology to Treatment. Gessa GL, Fratta W, Paris L, Serra G (editors). New York: Raven Press, 1995: 19-42.
2. Uzbay İT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Teknikler. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi San. ve Tic. Ltd., Şti., 2004: 105-107 ve 178-189.
3. Arnt J, Bogeso KP, Hyttel J, Meier E. Relative dopamine D1 and D2 receptor affinity and efficacy determine whether dopamine agonists induce hyperactivity or oral stereotypy in rats. Pharmacol Toxicol 1988; 62: 121-130.
4. Kuribara H, Todokoro S. Correlation between anti avoidance activities of antipsychotic drugs in rats and daily clinical doses. Pharmacol Biocehem Behav 1981; 14: 181-192.
5. Fregnan GB, Chieli T. Classical neuroleptics and deconditioning activity after single or repeated treatments. Arzneim Forch Drug Res 1980; 30: 1865-1870.
6. Sanger DJ. The effect of clozapine on shuttle box avoidance responding in rats: comparison with haloperidol and chlordiazaepoxide. Pharmacol Biochem Behav 1985; 23: 231-236.
7. Ayvaışık BH, Er NM, Kışlak ŞT, Erkuş A. Psikoloji Terimleri Sözlüğü, İngilizce-Türkçe. Türk Psikologları Derneği Yayınları, No: 22, Ankara: DETAMAT, 2000.
8. Feldman RS, Meyer JS, Qenzer LF. Principles of Neuropsychopharmacology. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates Inc., 1997: 59 ve 318-319.
9. McKim WA. Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology, Fourth Edition, New Jersey: Prentice-Hall Inc., 2000: 279.
10. Uzbay İT. L-NAME precipitates catatonia during ethanol withdrawal in rats. Behav Brain Res 2001; 119: 71-76.
11. Yüksel N. Ruhsal Hastalıklar. 2. Baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi San. ve Tic. Ltd. Şti., 2001: 113, 124 ve 708.
12. Carvey PM. Drug Action in the Central Nervous System. New York: Oxford University Press, 1998: 251-278.
13. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 2002: 871.
14. Kocatürk U. Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Basımevi, 1981.
15. Arkonaç O. Açıklamalı Psikiyatri Sözlüğü. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1999.
16. The New Grolier Webster International Dictionary of the English Language. Volum I, New York: Grolier Incorporated, 1974.
17. Sanberg PR, Bunsey MD, Giordano M, Norman AB. The catalepsy test: its ups and downs. Behav Neurosci 1988; 102: 748-759.
18. Koffer KB, Berney S, Hornykiewicz O. The role of the corpus striatum in neuroleptic- and narcotic- induced catalepsy. Eur J Pharmacol 1988; 47: 81-86.
19. Papeschi R, Theiss P, Ayhan H. AMT catalepsy and hypokinesia: interaction with morphine and cocaine. Psychopharmacologia 1976; 46: 149-157.
20. Klemm WR. Experimental catalepsy is both enhanced and disrupted by apomorphine. Psychopharmacology 1985; 87: 12-15.
21. Ellenbroek BA, Peeters BW, Honig WM, Cools AR. The paw test: a behavioural paradigm for differentiating between classical and atypical neuroleptic drugs. Psychopharmacology 1987; 93: 343-348.

22. Ellenbroek BA, Cools AR. The paw test: an animal model for neuroleptic drugs which fulfills the criteria for pharmacological isomorphism. Life Sci 1988; 42: 1205-1213.
23. Worms P, Broekkamp CLE, Lloyd KG: Behavioral effects of neuroleptics. In: Neuroleptics: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives, Coyle JT, Enna SJ (editors). New York: Raven Press, 1983: 93-117.
24. Roberts DCS, Vickers G. Atypical neuroleptics increase self-administration of cocaine: an evaluation of a behavioural screen for antipsychotic activity. Psychopharmacology 1984; 82: 135-139.
25. Ettenberg A, Koob ZGF, Bloom FE. Response artifact in the measurement of neuroleptic induced anhedonia. Science 1981; 213: 357-359.
26. Lubow RE: Latent inhibition. Psychol Bull 1973; 79: 398-407.
27. Baruch I, Hemsley DR, Gray JA. Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task. J Nerv Ment Dis 1988; 176: 598-606.
28. Solomon PR, Crider A, Winkleman JW, Turi A, Kamer RM, Kaplan LJ. Disrupted latent inhibition in the rat with chronic amphetamine or haloperidol induced-supersensitivity: relationship to schizophrenic attention disorder. Biol Psychiatry 1981; 16: 519-537.
29. Weiner I, Lubow RE, Feldon J. Abolition of expression but not acquisition of latent inhibition by chronic amphetamine in rats. Psychopharmacology 1984; 83: 194-198.
30. Weiner I, Feldon J. Facilitation of latent inhibition by haloperidol in rats. Psychopharmacology 1987; 91: 248-253.
31. Christison GW, Atwater GE, Dunn LA, Kilts CD. Haloperidol enhancement of latent inhibition: relation to therapeutic action? Biol Psychiatry 1988; 23: 746-749.
32. Dunn LA, Atwater GE, Kilts CD. Effects of antipsychotic drugs on latent inhibition: sensitivity and specificity of an animal behavioral model of clinical drug action. Psychopharmacology 1993; 112: 315-323.
33. Williams JH, Wellman NA, Geaney DP, Cowen PJ, Feldon J, Rawlins JN. Antipsychotic drugs effects in a model of schizophrenic attentional disorder: a randomized controlled trial of the effects of haloperidol on latent inhibition in healthy people. Biol Psychiatry 1996; 40: 1135-1143.
34. Moran PM, Fischer TR, Hitchcook JM, Moser PC. Effects of clozapine on latent inhibition in the rat. Behav Pharmacol 1996; 7: 42-48.
35. Weiner I, Shadach E, Tarrasch R, Kidron R, Feldon J. The latent inhibition model of schizophrenia: further validation using the atypical neuroleptic, clozapine. Biol Psychiatry 1996; 40: 834-843.
36. Weiner I, Shadach E, Barkai R, Feldon J. Haloperidol- and clozapine-induced enhancement of latent inhibition with extended conditioning: implications for the mechanism of action of neuroleptic drugs. Neuropsychopharmacology 1997; 16: 42-50.
37. Trimble KM, Bell R, King DJ. Enhancement of latent inhibition in the rat by the atypical antipsychotic agent remoxipride. Pharmacol Biocehem Behav 1997; 56: 809-816.
38. Dunn LA, Scibilia RJ, Franks JA. Comparison of the effects on latent inhibition of dopamine agonists and atypical antipsychotics in rats. Soc Neuroscience 1991; 17: 99.
39. Gray NS, Pickering AD, Hemsley DR, Dawling S, Gray JA. Abolition of latent inhibition by a single 5 mg dose of d-amphetamine in man. Psychopharmacology 1992; 107: 425-430.
40. Thornton JC, Dave S, Lee C, Capstick C, Corr PJ, Cotter P, Frangou S, Gray NS, Russel MA, Gray JA. Effects of nicotine and amphetamine on latent inhibition in human subjects. Psychopharmacology 1996; 127: 164-173.

41. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. Psychophysiology 1978; 15: 339-343.
42. Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA. Assessing the validity of an animal model of deficient sensoriomotor gating in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 139-154.
43. Swerdlow NR, Braff DL, Masten VL, Geyer MA. Schizophrenic-like sensorimotor gating abnormalities in rats following dopamine infusion into the nucleus accumbens. Psychopharmacology 1990; 101: 414-420.
44. Swerdlow NR, Keith VA, Braff DL, Geyer MA. The effects of spiperone, raclopride, SCH 23390 and clozapine on apomorphine-inhibition of sensoriomotor gating of the startle response in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1991; 256: 530-536.
45. Ellenbroek BA, Budde S, Cools AR. Prepulse inhibition and latent inhibition: the role of dopamine in the medial prefrontal cortex. Neuroscience 1996; 75: 535-542.
46. Kilcross AS, Robbins TW. Differential effects of intra-accumbens and systemic amphetamine on latent inhibition using an on-baseline, within-subject conditioned suppression paradigm. Psychopharmacology 1993; 110: 479-489.
47. Wilkinson LS, Killcross SS, Humby T, Hall FS, Geyer MA, Robbins TW. Social isolation in the rat produces developmentally specific deficits in prepulse inhibition of the acoustic startle response with disrupting latent inhibition. Neuropsychopharmacology 1994; 10: 61-72.
48. Corbett R, Hartman H, Kerman LL, Woods AT, Strupczewski JT, Helsley GC, Conway PC, Dunn RW. Effects of atypical antipsychotic agents on social behavior in rodents. Pharmacol Biochem Behav 1993; 45: 9-17.
49. Grant EC, Mackintosh JH. Comparison of the social postures of some laboratory rodents. Behaviour 1963; 21: 246-259.
50. Silverman AP. Ethological and statistical analysis of drug effects on the social behaviour of laboratory rats. Br J Pharmacol 1965; 24: 579-590.
51. Spealman RD, Kelleher RT, Goldberg SR, DeWeese J, Goldberg DM. Behavioral effects of clozapine: comparison with thioridazine, chlorpromazine, haloperidol and chlordiazaepoxide in squirrel monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1983; 224: 127-134.
52. Kuppinger HE, Harrington A, Kaczmarek MJ, Panos JJ, Steinpreis RE. The effects of phencyclidine and amphetamine on social behavior in tether-restrained and freely moving rats. Exp Clin Psychopharmacol 1996; 4: 77-81.
53. Sams-Dodd F. Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. Behav Pharmacol 1996; 7: 3-23.
54. Sams-Dodd F. Effect of novel antipsychotic drugs on phencyclidine-induced stereotyped behavior and social interaction test. Behav Pharmacol 1997; 8: 196-215.
55. Miczek KA, Yoshimura H. Disruption of primate social behavior by d-amphetamine and cocaine: differential antagonism by antipsychotics. Psychopharmacology 1982; 76:163-171.
56. Annett L, Ridley R, Gamble S, Baker HF. Social withdrawal following amphetamine administration to marmosets. Psychopharmacology 1989; 99: 222-229.
57. Ellenbroek BA, Willemen APM, Cools AR. Are antagonists of dopamine D1 receptors drugs that attenuate both positive and negative symptoms of schizophrenia? Neuropsychopharmacology 1989; 2: 191-199.
58. Ellenbroek BA. The ethological analysis of monkeys in social setting as an animal model for schizophrenia. In: Animal Models in Psychopharmacology, Oliver B, Mos J, Slangen JL (editors). Advances in Pharmacological Sciences Series, Basel: Birkhäuser Verlag, 1991: 265-284.

59. Randrup A, Munkvad I. Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man. Psychopharmacologia 1967; 11: 300-310.
60. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1989; 1: 179-186.
61. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psychiatry 1991; 148: 1474-1486.
62. Angrist B, Pedselow E, Rubinstain M, Volkin A, Rotrosen J. Amphetamine response and relapse risk after depot neuroleptic discontinuation. Psychopharmacology 1985; 85: 277-301.
63. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antipsychophrenic drugs. Science 1976; 192: 481-483.
64. Ellinwood EH Jr, Sudilovsky A, Nelson LM. Behavioral analysis of chronic amphetamine intoxication. Biol Psychiatry 1972; 42: 215-225.
65. Ellinwood EH Jr, Kilbey MM. Chronic stimulant intoxication models of psychosis. In: Animal Models in Psychiatry and Neurology, Hanin I, Usdin E (editors). Vol 1, Oxford: Pergamon Press, 1977: 61-74.
66. Ellison G, Eison MS, Huberman HS. Stages of constant amphetamine intoxication: delayed appearance of paranoid-like behaviors in rat colonies. Psychopharmacology 1978; 56: 293-299.
67. Nielsen EB, Lyon M, Ellison G. Apparent hallucinations in monkeys during around-the-clock amphetamine for seven to fourteen days: possible relevance to amphetamine psychosis. J Nerv Ment Dis 1983; 171: 222-233.
68. Erard R, Luisada PV, Peele R. The PCP psychosis: Prolonged intoxication or drug-precipitated functional illness? Psychedel Drugs 1980;12: 235-245.
69. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry 1991;148: 1301-1308.
70. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman MA, McCarley RW. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. N Engl J Med 1992; 327: 604-612.
71. Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, Johns C, Masiar S. Hippocampus-amygdale volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. Biol Psychiatry 1993; 33: 236-246.
72. Schmajuk NA. Animal models of schizophrenia: the hippocampally lesioned animal. Schizophr Bull 1987; 13: 317-327.
73. Lipska BK, Jaskiw GE, Chrapusta S, Karoum F, Weinberger DR. Ibotenic acid lesion of the ventral hippocampus differentially affects dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in the rat. Brain Res 1992; 585: 1-6.
74. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 660-669.
75. Crow TJ. Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia. Schizophr Bull 1990; 16: 433-443.
76. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hypreresponsiveness to stress and amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1993; 9: 67-75.
77. Stoudemire A, Miller J, Schmitt F, Logue P, Shelton D, Latson G, Bennett P. Development of an organic affective syndrome during a hyperbaric diving experiment. Am J Psychiatry 1984; 141: 1251-1254.

78. Abraini JH, Ansseau M, Fechati T. Pressure-induced disorders in neurotransmission and spontaneous behavior in rats: an animal model of psychosis. Biol Psychiatry 1993; 34: 622-629.
79. Varty GB, Higgins GA. Differences between three rat strains in sensitivity to prepulse inhibition of an acoustic startle response: influence of apomorphine and phencyclidine pretreatment. J Psychopharmacol 1994; 8: 148-156.
80. Acri JB, Brown KJ, Saah MI, Grunberg NE. Strain and age differences in acoustic startle responses and effects of nicotine in rats. Pharmacol Biochem Behav 1995; 50: 191-198.
81. Lipska BK, Weinberger DR. Genetic variation in vulnerability to the behavioral effects of neonatal hippocampal damage in rats. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 8906-8910.
82. Garver DL, Zemlan F, Hirschowitz J, Hitzemann R, Mavroidis ML. Dopamine and non-dopamine psychoses. Psychopharmacology 1984; 84: 138-145.
83. Kolakowska T, Williams AO, Arden M, Reveley MA, Jambor K, Gelder MG, Mandelbrote BM. Schizophrenia with good and poor outcome. I: early clinical features, response to neuroleptics and signs of aorganic dysfunction. Br J Psychiatr 1985; 146: 229-239.

Bölüm 5

ŞİZOFRENİDE NÖROANATOMİK VE NÖRONAL DİZGELERDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Doç. Dr. Ali Saffet GÖNÜL, Dr. Özlem DONAT, Dr. Çağdaş EKER

Yaklaşık 100 yıl önce Krepelin (1) ve Bleuler'in (2) demansia prekoks ve şizofreni olarak tanımladıkları klinik tabloyu yaratan patolojinin beyinden kaynaklandığına inanılmakla beraber, beyindeki patolojik bulguların bu hastalığa yol açtığını göstermek ancak son 25 yıl içindeki teknolojik ve araştırma yöntemlerindeki gelişmeler ile mümkün olmuştur. Bugün için elimizde şizofreni tanısı alan hastaların beyinlerinin sağlıklı insanların beyinlerinden farklı olduğunu düşünmemizi sağlayacak çok sayıda veri vardır. İlk verilerin elde edilmesi ile beraber basit modeller üzerinden şizofreni açıklanmaya çalışılmıştır. Bu modellerden ilki daha daha sonra bahsedeceğimiz gibi Arward Carlson tarafından ileri sürülen dopamin modelidir. Ancak, bugün bu modelde birçok değişiklik meydana gelmiş ve dopamin dizgelerinin üzerinde glutamat ve GABA gibi diğer peptidlerin etkilerinin önemi ortaya çıkmaya başlamıştır. Sonuç olarak şizofrenin etiyopatogenizi açıklarken Parkinson Hastalığı'nda olduğu gibi tek bir nörotransmitter sistemini sorumlu tutmak doğru olmayacaktır. Diğer yandan yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmaları şizofrenin belirtilerinin kaynağının birden çok anatomik bölgeye dağıldığını göstermektedir. Dolayısıyla, bu kadar çok yapı değişikliğine yol açan bir patolojinin birden çok nörotransmitter sistemini etkiliyor olması bizi şaşırtmamalıdır.

Son yıllarda, özellikle şizofrenideki belirtileri açıklamaya yönelik nöronal dizgelere dayanan modeller geliştirilmeye başlanmıştır. Bu modellerde nörotransmitterlerdeki değişikliklerin etkisi anatomik ve histolojik değişiklikler ile bütünleştirilmeye çalışmaktadır. Beyin, bütün vücut içinde işlev ile yapının en iç içe geçtiği organdır. Yapısal değişiklikler aynı zamanda kendisini işlevsel değişiklikler olarak göstermektedir. İşlevlerin gerçekleşebilmesi için ise nöronal ağların doğru yapılanmasına gereksinim vardır. Bu ağları oluşturan nöronlar, dizgeler halinde modellerde gösterilmektedir. Bu modeller beynin kompleks yapı ve işlevlerinin psikiyatrik bozukluklar ile nasıl değiştiğini anlamak için uygun modeller olarak kabul edilmektedir. Ancak şu unutulmamalıdır, bir davranış, duygu veya bilişsel bir işlevi tamamen bir modele atfetmek 'neofrenoloji' ye yol açabilir. Bu nedenle modeller yeni araştırmalar için yol gösterici olur iken her şeyi açıklayacak şemalar olmamalıdırlar.

Bu bölümde ilk önce nöronal dizge modellerinin şizofreni için geçerliliğini tartışacağız. Bu modellerden özellikle dorsolateral prefrontal korteksi içeren modeller üzerinde duracağız. Daha sonra en yeni geliştirilmiş modellerden bir tanesi olan ve Nancy Andreasen tarafından ileri sürülen "Bilişsel Dismetri" modelini tartışacağız. Şizofrenide izlenen anormal anatomik bulgulara bu kitabın beyin görüntüleme teknikleri kısmında ayrıntılı olarak verilmesinden dolayı burada sadece tartışılan nöronal dizgelerdeki patolojiler ile ilgili bulgulara yer verilecektir.

Şizofreni nöronal dizgelerde oluşan patolojiler sonucunda mı gelişmektedir? Şizofreni, Alzheimer hastalığı ile aynı dönemde tanımlanmış olmasına rağmen, Alzheimer hastalığında görülen postmortem patolojik belirtilerin karşılığı olabilecek değişiklikler şizofreni hastalarının beyninde izlenmemiştir. Postmortem beyinlerde izlenen değişiklikler Alzheimer hastalığında zarar gören olası nöronal dizgeleri tespit etmede yardımcı olurken, aynı şansı şizofrenide yakalayamıyoruz. Bu nedenle etkilenmiş olan dizgelerin tespitinde elimizdeki en önemli ipuçları klinik belirtiler, hastalığın seyri ve beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen verilerdir.

Bugün için bilişsel işlevlerdeki bozuklukların şizofrenin temel belirtilerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Bu işlev bozukluklarının prodromal dönemde de var olduğu ve hastalık süresince devam ettiği bilinmektedir (3,4). Bilişsel işlev bozuklarının uzun dönemde prognozu en iyi yordayıcı klinik değişkenler oldukları kabul edilmektedirler (5). Bilişsel işlevler tek bir anatomik bölgeden değil birden çok anatomik alanı içeren nöronal dizgelerin çalışması sonucu oluşur. Sonuç olarak şizofrenide bilişsel işlevleri gerçekleştiren nöronal dizgelerin zarar gördüğünü söylemek yanlış olmayacaktır.

Nöronal dizgelerdeki patolojiye işaret eden diğer bir bulgu daha önce bahsedildiği gibi birden çok anatomik alanda işlevsel ve morfolojik anomali olmasıdır. En sık tekrar edilen morfolojik bulgular hippokampus, amigdala ve parahippokampal alanları da içeren medial temporal korteks, superior temporal girus, dorsal prefrontal korteks ve talamusta izlenmektedir (6). İlgili bölgeleri inceleyen işlevsel görüntüleme çalışmaları şizofreni tanısı almış hastaların özellikle bu bölgeler ile ilgili ödevler sırasında normallerden farklı aktivasyon gösterdiklerini tespit etmiştir (7). Yukarıdaki bölgeler arasında oluşan karşılıklı iletişim sorunları belirtilerin oluşumunda önemli roller üstlenmektedir.

Entorhinal kortekste izlenen hücre dizilimindeki patolojilerin nöronal göç sırasındaki patolojik süreç sonunda geliştiği düşünülmüş ise de daha sonra

yapılan çalışmalar bu gözlemi desteklememiştir (8-11). Subkortikal bölgelerde izlenen beyaz maddedeki nöronal bozulma önceleri bu bölgeyi içeren dizgelerin patolojisine işaret ettiği düşündürmüş ise de daha sonra yapılan çalışmalarda birçok hastada bu bulgu izlenememiştir (12-14). Her iki bulguda gelişimsel bir patolojinin şizofreniye yol açıyor olduğunu göstermesi açısından ilk yayınlandıklarında bilim dünyasını heyecanlandıran bulgulardır. Diğer yandan hastalık belirtilerinin başladığı ergenlik döneminde yanlış nöronal budanmanın nöronal dizgelerin işlevlerinde bozulmaya yol açtığı düşüncesi hala ilgi uyandırmaktadır (15).

Diffüzyon tensor görüntüleme (DTG) yöntemi (ayrıntılar beyin görüntüleme teknikleri kısmında verilmektedir) beyaz madde anormalliklerini tespit etmek amacı ile kullanılmaktadır. Kubicki ve arkadaşları (16) frontal ve temporal lobları birleştiren en yoğun bölge olan unsinat fasikülusdaki beyaz cevher yollarının yapısal bütünlüğünü araştırmışlardır. Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerde izlenen normal sol/sağ asimetrisinin kaybolduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç frontal ve temporal loblar arasındaki ilişkinin bozulduğunu gösteren önemli bir veri niteliğindedir.

Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK)

DLPFK üstlendiği işlevler açısından son yıllarda üzerinde en fazla çalışılan anatomik bölge olmuştur. Özellikle faal bellek (working memory) ile ilgili çalışmalar DLPFK hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır (17). Şizofreni hastalarının faal bellek ile ilgili testlerde sağlıklı insanlara göre başarıları daha düşük olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu testler sırasında DLPFK'te izlenen ve PET ile tespit edilen metabolizma artışı sağlıklı kişilere göre daha azdır (18). Özellikle negatif belirtiler ile giden hastalarda DLPFK'te izlenen aktivite azalması dinlenme dönemlerinde dahi izlenmektedir (19).

Çok uzun süredir şizofreninin erken yaşlarda (ergenlikte) başladığı bilinmektedir. Bu dönemde normal kişilerde DLPFK'te belirgin değişiklikler izlenmektedir. Kortikal ateşleyici (eksitatör) sinapsların yarısında (%50) budanma izlenmektedir (20). Buna ek olarak 3. kortikal katmandaki piramidal nöronlara gelen ateşleyici, inhibitör ve modulatör nöronlarda da belirgin değişiklikler izlenmektedir. Bu nedenle 3. katmandaki nöronlar birçok araştırmanın konusu olmuşlardır. Bu dönem içinde normal olarak oluşması beklenen değişikliklerde önceden programlı (genetik) veya çevresel etkiler sonucunda gelişen patolojilerin şizofreniye yol açabileceği düşünülmektedir.

Yapısal görüntüleme ve postmortem çalışmalar bu teoriyi destekler veriler

sunmaktadır; şizofreni hastalarında gri madde miktarlarında azalma izlenirken, kortikal kalınlıkta %3-12 arasında incelme izlenmektedir (6,21,22). Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS) çalışmalarında bu bölge için nöronal bütünlüğü yansıttığı düşünülen N-asetil-aspartat (NAA) düzeylerinde azalma izlenmiştir (23). İlginç bulgulardan bir tanesi NAA düzeyleri ile faal bellek işlev bozukluğu arasında bir ilişki gösterilmiş olmasıdır (24). Fosfor spektroskopi çalışmalarında nöronal zarı oluşturan fosfolipid yapıda yıkım olduğuna dair önemli ipuçları bulunmaktadır (25).

DLPFK'te presinaptik hücrelerde salınım işlevinde problemler olabileceği işaretini veren bulgular elde edilmiştir. Bu işlevi kontrol eden proteinleri kodlayan genlerde farklılık izlenmektedir (26). Sinaptophysin, presinaptik terminellerde vesiküllerin zarlarında bulunan ve nörotransmitterlerin salınımında önemli roller üstlenen bir proteindir. Şizofreni hastalarının DLPFK'lerinde azalmış olarak izlenmiştir (27,28).

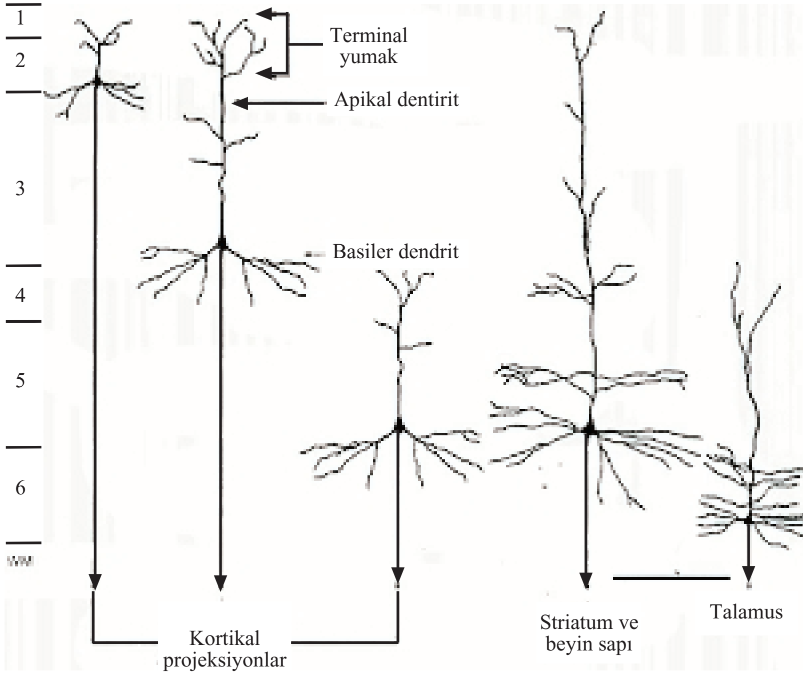
Yukarıdaki özetlenen bilgiler bize DLPFK'in şizofreninin patofizyolojisinde son derece önemli roller üstlendiğini göstermektedir. Dolayısıyla bu bölgeyi içeren nöronal dizgelerin araştırılması bize şizofrenin patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olacaktır.

DLPFK DİZGİLERİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

1. DLPFK Histolojisi

Kortikal nöronların yaklaşık %70'ini piramidal hücreler oluşturur. Bu hücrelerin karakteristik bir görünümü vardır. Adlarını aldıkları piramidlere benzerler. Bu nöronların, kortikal yüzeye dik olarak piramidin ucundan çıkan bir apikal dendriti vardır. Taban yüzeyden ise daha kısa basilar dentritler çıkar (Şekil 1). Her iki çeşit dendiritin üzerinde de glutamaterjik uyaranları alan uzantılar vardır. Apikal dendiritlerdeki uzantılar gelen uyaranlara göre artar veya azalır (29). Ateşleyici uyaranlara göre daha az olmakla beraber piramidal hücreler, aksonlarına, somalarına veya dendiritlerine inhibitör uyaran da almaktadırlar (30). Piramidal hücrelerin aksonları tipik olarak yatay veya dikey olarak gri madde içinde yol alır. Bir başka piramidal nöronla veya beyaz maddeye girerek bir başka beyin bölgesi ile bağlantı kurar. Piramidal hücreler glutamatı nörotranmitter olarak kullanır.

Primatların neokorteksinde hücrelerin %25'ni GABA'erjik hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerin şu anda bilinen 12 çeşidi vardır (31,32). Bu hücrelerin ayrıntılarına yer vermemekle beraber birkaç önemli alt çeşidine



Şekil 1: Piramidal nöronların ve bağlantılarının şematik çizimi

değinmek istiyoruz. "Chandelier sınıf" GABA hücreleri 2. ve 5. kortikal katmanlarda bulunurlar. Çok sayıda nöronla (~300) çok dar alan içinde (~100-150 µm) iletişim halindedir ve inhibitör etki yaratmaktadır. "Wide arbor" GABA hücreleri kendi somasından çok daha uzaklardaki piramidal hücreler ile bağlantı halindedir. Diğer önemli hürceler ise "double bouquet" hücreleridir.

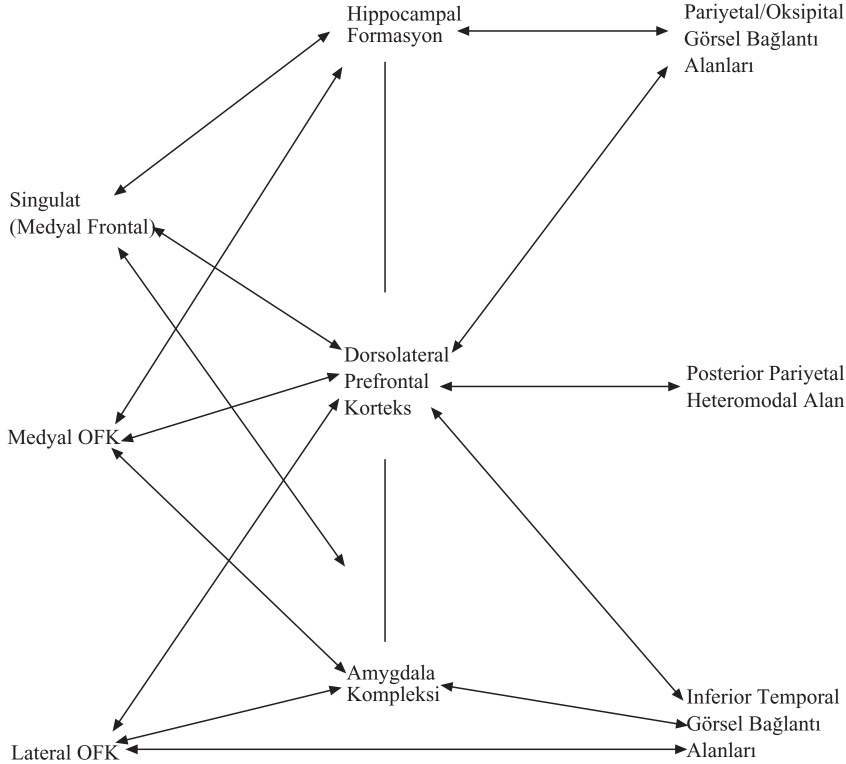
DLPFK, 6 katmandan oluşur ve bu katmanlar mikroskopik olarak dahi birbirinde ayrılabilir. Birinci katman hemen yüzeyin altındadır ve buradaki hücrelerin %90'ı GABA ile iletişim sağlamaktadır. 2. ve 4. katmanlar küçük granüler hücrelerden oluşmaktadır (33). 3. ve 5. katman piramidal hücrelerden oluşmaktadır ve en kalın katmanları oluştururlar. 6. katman modifiye piramidal hücrelerden meydana gelmektedir.

Bu katmanlar belirgin olarak özgülleşmiştir. Dolayısıyla, DLPFK'dan çıkan uzantılar kendi başlarına beynin farklı organlarına gitmezler. Bu nedenle hangi organla sorun var ise, bunun hangi katmandan gelen nöron uzantılarından kaynakladığını bilmek mümkündür. Örneğin, 2. katmandan ve 3. katmanın üst

kısımlarından gelen nöronlar aynı hemisferdeki kortikal alanlara giderken, 3. katmanın alt kısımlarındaki nöronlar korpus kallosumu geçerek diğer hemisferdeki kortekse geçer. Bu konu ile ayrıntılar ilgili kitaplarda bulunabilir.

2. DLPFK projeksiyonlarının organizasyonu

DLPFK'e çok sayıda gelen ve giden uzantılar bulunmaktadır (Şekil 2). Bunlar arasında özellikle talamus ile ilgili olanlar şizofrenin etiopatogenezinde rol alan nöronal dizgeler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Talamustan özellikle medial dorsal talamustan gelen uzantılar temel olarak 3. ve 4. katmanlara gelmektedirler. Daha az sayıda uzantı ise 6. katmana ulaşmaktadır (34). Amigdala ise frontal kotekste DLPFK'ten çok orbitofrontal kortekse projeksiyon yapmaktadır ancak DLPFK içinde 6. katmanla ilişkisi vardır (35).



Şekil 2: Prefrontal korteksin beynin diğer bölgeleri ile oluşturduğu nöronal ağlar

DLPFK NÖRONAL DİZGİLERİN BÜTÜNLÜĞÜ

Klinik bulguların ve bilişsel işlevleri ölçen testlerin sonuçları dışında post-mortem çalışmalardan da DLPFK'de nöronal dizgelerin bütünlüğünün bozulduğunu düşündürecek bilgiler elde edilmiştir. Ancak, bu bilgiler basitçe nöronal azalma ve atrofi denilecek değişikliler değildir. Bugünkü bilgilerimiz içerisinde en önemlisi beynin bu bölgesinde hücre sayısının azalmadığı yönündedir (22,23,36,37). Bu çalışmaların sonuçları çok önemli olmakla beraber hücre alt tiplerine özgül değişiklikler olup olmadığını araştırmaya yetecek yöntem ve istatistiki güce sahip değildirler. Hücre alt tiplerindeki değişikliği araştırmayı amaçlayan çalışmalardan bir tanesi 2. katmandaki küçük granüler hücrelerin yoğunluğunda azalma tespit ederken diğeri bu bulguyu tekrar edememiştir (38,39). Başka iki çalışma 3. katmandaki piramidal hücrelerin hacimlerinde azalma bulmuştur (36,40). Sonuç olarak, DLPFK'teki gri maddedeki incelme belirli katmanlardaki nöronlarda küçülme, nöropillerde atrofi ve sinaptik bağlantıdaki azalma sonucunda olabilmektedir.

Sinaptik bağlantıdaki azalmanın iki kaynağı olabilir. Bunlardan ilki frontal korteksin kendi içindeki bağlantılarında olan azalma, diğeri ise dışardan gelen veya dışarıya giden bağlantıların azalmasıdır. Yukarıda da belirttiğimiz gibi birçok görüntüleme çalışmalarında negatif belirtiler ve faal bellek eksiklikleri ile frontal lob arasında bir ilişki bulunmuştur. Her iki durumun da frontal lobtaki dopamin eksikliğinden dolayı ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle dışardan gelen dopamin uyarımının azaldığı düşüncesi bir çok araştırıcının aklına gelmiştir. Bu düşünce, mezensefelondan gelen dopamin nöronlarında dopaminin üretiminde belirleyici olan tirozin hidroksilaz enziminde azalma bulan bir çalışma ile desteklenmiştir (41). Şizofreni hastalarının frontal loblarında D_1 reseptör yoğunluğunda ve dopamin taşıyıcı pompalarda azalma bu konudaki destekleyici diğer delillerdir (42). Bu heyecan verici bulguların en önemli kısıtlılığı dopamin ile bağlantı yapan DLPFK hücre sayının toplam hücre sayısının %1'inden daha az olmasıdır. Dolayısıyla dopamin ile ilgili değişikliklerin gri maddedeki hacim ve synaptasin azalmasına katkısı olsa bile açıklamaya yeterli değildir.

Sinaptik bağlantılarda azalmanın frontal lob içindeki bağlantılar ile olabileceği ile ilgili en önemli kanıt daha önce de belirttiğimiz gibi lob içinde çok yoğun olarak bağlantılara sahip 3. katmandaki piramidal hücrelerdeki somal küçülmedir (40). Somadaki küçülmenin kollateraldeki küçülme ile gittiği gösterilmiştir. (43). Üçüncü katmandaki bu bulgunun iç dinamiklerden mi olduğu yoksa dışardan gelen uyaranlar ile mi gerçekleştiği sorusu için yapılan araştırmalarda bu hücrelerin sinaptik iletimlerinde bir sorun olmadığı ama gelen

uyaran miktarındaki azalmanın bu duruma yol açtığını düşündürecek bulgular elde edilmiştir (44- 46).

Bu bilgiler ışığında dışardan uyaranların azalmasının frontal lobta önemli değişiklilere yol açtığı fikrine ulaşmaktayız. Bu fikri doğrulayacak en önemli veriler talamus ile yapılan araştırmalardan gelmiştir. Medial dorsal talamik çekirdek, prefronal kortekse en fazla uyaran gönderen merkezdir. Post-mortem çalışmalarda medial dorsal talamik çekirdek hacminde %17-25 oranlarında azalma izlenirken, nöron miktarında %27-40 oranında azalma izlenmektedir (47-50). Bu bulgu medial dorsal talamik çekirdek dışındaki diğer talamik çekirdekler için gösterilememiştir. Medial dorsal talamik çekirdek de izlenen bulgular uzun süre antipsikotik kullanımından bağımsızdır (51).

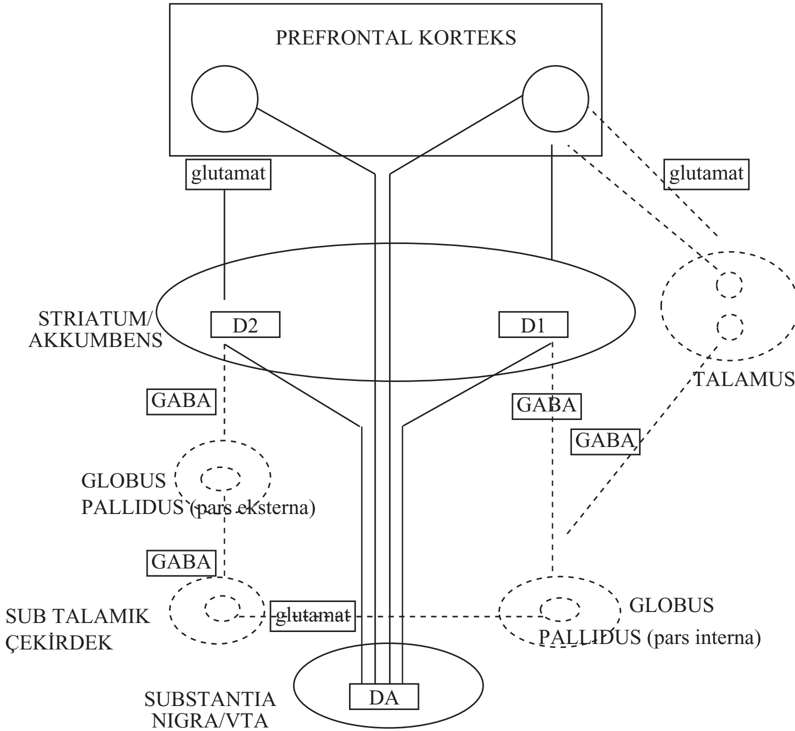
Özetlenecek olur ise, şizofrenide medial dorsal talamik çekirdek ile frontal lob arasında nöronal dizgede sorunlar yaşanmaktadır. Bu sorunlar en belirgin olarak 3. katmanda izlenmektedir. Talamus ile daha az bir ilişkiye sahip 5 ve 6. katmanlarda benzer sorunlar izlenmemektedir. Diğer yandan dopamin nöronların uzantılarının 6. katmana ulaşması nedeniyle bu katmandaki değişiklikler dopaminerjik ileti ile ilişkili olabilir.

Striatal dizgeler

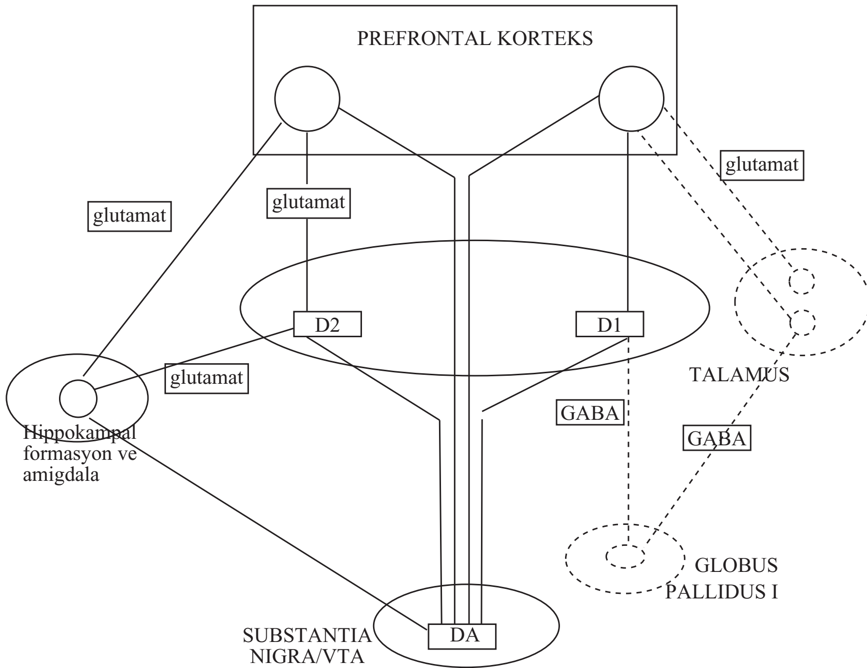
Striatum kortikal yapıların altında yer almaktadır ve direkt ve indirekt yollar ile birden çok kortikal işlevi kontrol edebilmektedir. Ön striatal yapılar limbik sistem ve emosyon ile ilişkili iken, dorsal yapılar motor hareketin kontrolü ve kordinasyonu ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar kortiko-striato-talamik yolaklarda en az 5 farklı nöronal devrenin farklı bilgiler taşıdığını göstermektedir. Bu bilgiler bilişsel, motor ve emosyon ile ilgili bilgilerdir. Talamus, kortikal ve subkortikal yapılar arasında bir bağlantı merkezi olarak görev yapmaktadır. Ancak, veriler intratalamik GABA'erjik nöronların bilgi aktarımı sırasında bu bilgileri modifiye ettiğini de göstermektedir. Şizofreni hastalarında DLPFK dışında hem striatal hem de talamik yapılarda morfolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Özellikle elektrofizyolojik çalışmalar talamusun işlevinde değişiklik olduğunu ortaya koymaktadır.

Kortiko-striato-talamik devre, frontal korteksten striatuma (kaudat ve putemen) glutamaterjik uyaran gönderdiği aksonal dizge ile başlamaktadır (ayrıntılar için Şekil 3'e bakınız). Bazal ganglia'dan ön talamusa ağırlıklı olarak GABA'erjik uyaran gitmektedir. Talamustan prefrontal kortekse giden glutamaterjik uyaran ile devre tamamlanmaktadır. Kortiko-striato-talamik devreyi kontrol eden bir başka sistem de dopaminerjik sistemdir. Substantia nigra ve ventral tegmental alandaki

dopaminerjik nöronlar, striatuma, nukleus akkumbense ve prefrontal kortekse uzanmaktadırlar. Frontal kortekste dopamin piramidal hücreler üzerinden striatuma olan glutamaterjik uyaran miktarını denetlemektedir. Striatumda ise GABA'erjik nöronlar üzerinden talamik ateşlemeyi kontrol etmektedir. Yukarıdaki dizgelerin daha karmaşık hali limbik sistemin de bu dizgelere eklenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Limbik sistem (hippokampus, amigdala, singulat korteks, hipotalamus ve diğer çekirdekler) frontal korteks ve ventral striatuma doğrudan glutamatergik nöronlar ile uyaran gönderebilmektedir. Limbik çekirdekler içinde hippokampus bağlantıları açısından diğer limbik çekirdeklerden daha ön plana çıkar. Frontal lob ile karşılıklı olarak birbirlerini uyarırken, doğrudan ventral striatal alana uyaran gönderebilmektedir. Birçok görüntüleme çalışmasında özellikle sol hippokampusta atrofi izlenmiş olması bu dizgelerin şizofrenideki rolünü desteklemektedir.



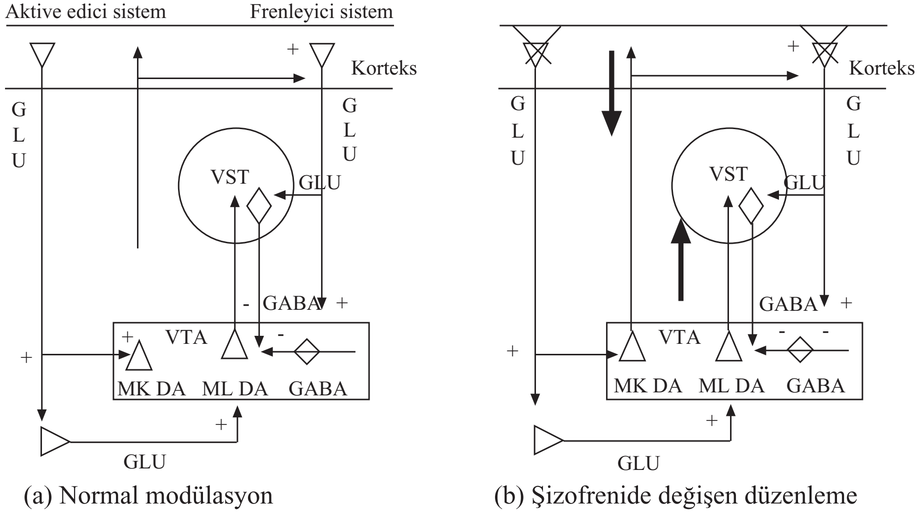
Şekil 3A. Prefrontal korteksten striatuma D1 ve D2 reseptörü taışyan GABA'erjik nöronlar glutamaterjik uyaran sağlanmaktadır. Buradan her biri bağımsız direkt veya indirekt olarak glopus pallidus pars interna veya eksternaya bağlanmaktadır. Her iki dizgede talamusa geri dönmektedir. Ventral tegmental alan (VTA) yukarı çıkan dopaminerjik yolaklar her iki dizgeyi de kontrol etmektedir.



Şekil 3b. Yukarıdaki grafiğe ek olarak limbik sistem eklenmiştir. Limbik sistem (hippokampal formasyon ve amigdala) VTA'dan dopaminerjik, prefrontal korteksden de glutamategik uyaran almaktadır. Limbik sistemde prefrontal kortekse ve striatuma glutamatergik uyaran göndermektedir

Yukarıdaki modellerde de görüldüğü gibi glutamaterjik ve dopaminerjik nöronlar bütün dizgelerde yakın ilişki içindedir ve birbirlerinin işlevlerini etkilemektedirler. Dopaminin glutamat salınımına olan etkisi hangi dopamin reseptörünü uyardığı (D_1 veya D_2) ve uyarılan nöronun o anki durumuna bağlıdır (52-54). Şizofrenide glutamat ve dopamin ilişkisini ortaya koyan en belirgin model Arvid Carlsson (55) ve Kegeles ve arkadaşları (56) tarafından ileri sürülmüştür. Bu modele göre prefrontal korteks orta beyindeki dopamin nöronlarını bir dizge ile aktive ederken diğer dizge ile inhibe etmektedirler. Aktive eden sistem iki ayrı yol, direkt ve indirekt yol ile görevini yerine getirmektedir. Direkt yol ile aktive edilen dopamin nöronları tekrar frontal lobu uyarmaktadır. İndirekt yol ise polisinaptik bağlantılar kurarak (pedunculo-pontine tegmentumu dahil ederek) mesolimbik dopamin iletimini kontrol etmektedir (57). İnhibitör dizge ise bu görevini orta beyindeki GABA'erjik internöronlar aracılığı ile gerçekleştirmektedir (58). Ventral tegmental alana olan glutamaterjik iletimin engellenmesi nucleus accumbensteki dopamin

salınımını artırırken, prefrontal korteksteki dopamin salınımını azaltmaktadır (59). Bu son durumun şizofrenideki patofizyolojiyi yansıttığı düşünülmektedir. Gerek görüntüleme çalışmaları gerekse D_2 blokajı yapan ilaçların pozitif belirtilerin tedavisindeki etkinliği bu modeli desteklemektedir.



(a) Normal modülasyon (b) Şizofrenide değişen düzenleme

Şekil 4: (a) Kortikal projeksiyonlar ile dopamin (DA) hücrelerinin aktivitesinin modüle edilmesini açıklamak için önerilen model. Ventral tegmental alandaki dopamin aktivitesi, frontal korteksten köken alan glutamaterjik (GLU) yolaklar ile bimodal modüle edilir. 'Aktive edici sistem' ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların GLU yolakların uyarılması sonucu aktifleşir. Bu nöronlar DA aktivitesi üzerine tonik uyarıcı etkide bulunmaktadırlar. PFC'den gelen GLU afferentler ile DA nöronlarının doğrudan uyarılması tekrar kortekse projekte olan DA nöronları tarafından kontrol edilir. Mezolimbik (ML) DA nöronlarının korteksden gelen GLU afferentler ile uyarılması büyük olasılıkla polisinaptiktir. Mezokortikal DA sistemi, (MK) DA. İnhibitör/ Frenleyici sistem sistem; NMDA reseptörleri aracılığı ile VTA'daki GABAerjik internöronların veya striatotegmental GABA nöronlarının uyarılması dopamin aktivitesi üzerine inhibitör etki göstermektedir. Bu etki stres gibi DA aktivitesinin arttığı durumlarda baskın hale gelmektedir. ML DA aktivitesini regüle eden frenleyici sistem, MC DA projeksiyonları tarafından aktive olmaktadır.
(b) Korteksde NMDA transmisyonunda yetersizlik, MC DA aktivitesinde azalma ile sonuçlanır. Bazal koşullarda ML DA aktivitesi üzerinde öngörülemeyen etkiler ortaya çıkar. Bu durum stres (veya amfetamin) ile indüklenen ML DA salınımında artş ile sonuçlanır.

Carlsson dopamin modelinden yola çıkılarak glutamaterjik iletimdeki patolojinin NMDA reseptörlerinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Nitekim fenilsiklidin ve ketamin gibi NMDA reseptör antogonistleri sağlıklı ve şizofreni hastalarında hem pozitif hem de negatif belirtilere yol açmaktadır (60). Şizofrenide NMDA reseptörlerinden kaynaklı glutamat iletiminde eksiklik hem kortikal (negatif) hem de subkortikal yapılarda hipodopaminerjik durum yaratmaktadır. Stres altında ise limbik sistemden ventral tegmental alana gelen doğrudan uyaranlar ile beraber prefrontal korteksin kontrol edici etkisinin de azalması ile beraber pozitif belirtiler oluşmaktadır.

Kortiko-serebeller-talamik-kortikal dizge

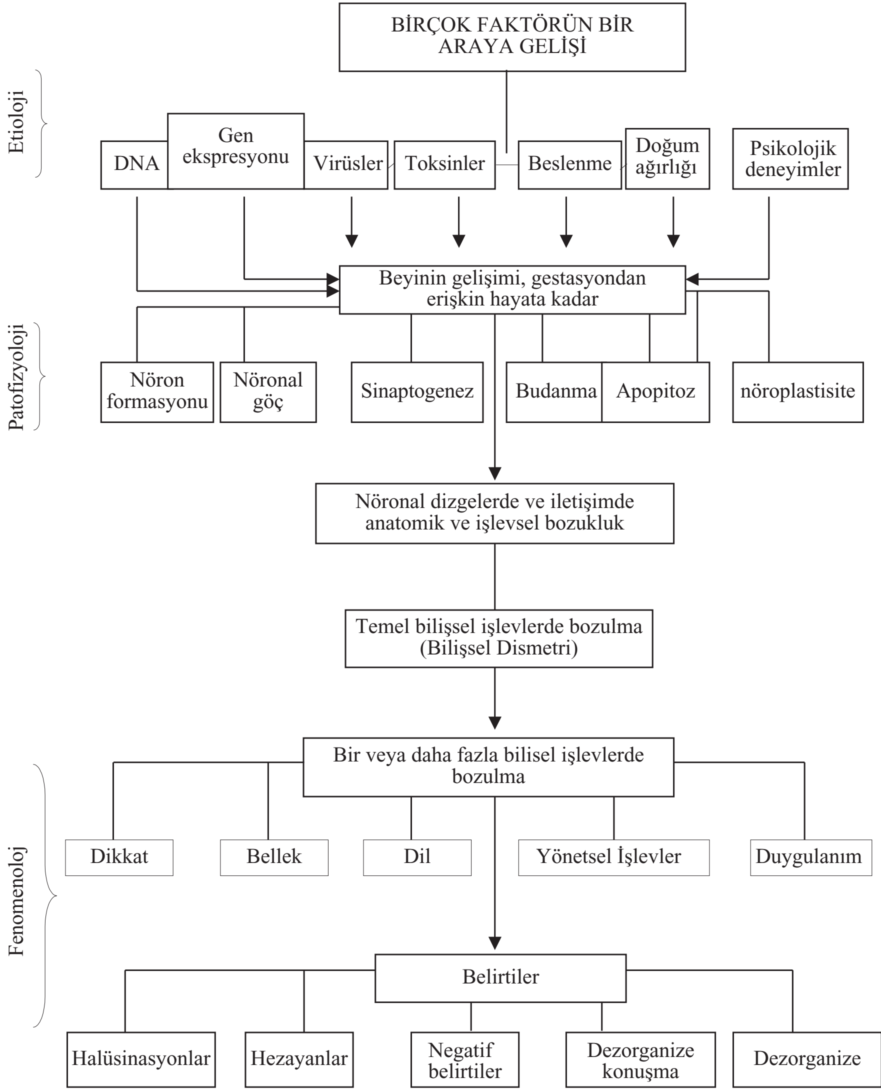
Beyin görüntüleme çalışmalarında şizofreni hastalarının beyinlerinin pek çok bölgesinde anomali tespit edildiğini daha önce belirtmiştik. Bu bölgelerden bir tanesi de serebellumdur. Serebellum, beynin 1/3'ünü oluşturmaktadır ve zannedildiğinin aksine pek çok bilişsel işlevde yer alır. Andreasen (61) serebellumun önemine de dikkat çekerek kortiko-serebeller-talamik kortikal (KSTK) dizgenin şizofreni belirtilerinin oluşumunda son derece önemli olduğunu belirtmiştir. KSTK dizge anatomik özelliğinden çok, eğer -net olarak-ispat edilebilirse yol açtığı düşünülen işlev bozukluğu için önemlidir.

Bleuler ile Kraepelin şizofreniye bakışları arasındaki en önemli fark, Kraepelin'in hastalığın gidişini temel almasına rağmen, Bleuler'in hastalığı temelinde bir zihin yarılması olduğunu düşünmesidir. Bleuler şizofreniyi bir bilişsel işlev bozukluğu olarak kabul etmiştir ve asıl (fundamental) belirtileri belirlerken çağrışım bozukluğuna özel bir önem atfetmiştir. Andreasen'in KSTK dizgeye önem vermesi de şizofreni belirtilerine yol açan asıl sorunun bir bilişsel işlev bozukluğu olduğu inancıdır.

Bugün için şizofreni tanısı alan birçok hastanın aslında gösterdikleri belirtiler açısından birbirine hiç benzemediğini görmekteyiz. Araştırmalar dikkate alındığında pek çok nedenin (genetik, viral, malnütrisyon, doğum travması gibi) şizofreniye yol açtığını görmekteyiz. Bu durumda şizofreni için bir çok neden ve daha sonra gelişmiş birçok belirti söz konusudur (Şekil 4). Nedenlerin yol açtığı ve belirtilerin oluşmasına neden olan sorun Bleuler'in de bahsettiği gibi bir bilişsel işlev bozukluğu olabilir mi?

Bilişsel Dismetri

Bilişsel dismetri basit olarak normal bilişsel işlevlerin sonucu olarak gerçekleşen düşünce ve hareketin beynin merkezleri arasındaki koordinasyon bozukluğu nedeniyle gerçekleşememesidir. Bilişsel dismetri, motor



Şekil 4. Şizofreninin genel gelişim modeli

koordinasyon modelini örnek almaktadır (62). Bir motor hareketin doğru olarak gerçekleşebilmesi için doğru ve sürekli bir koordinasyon gerekmektedir. Benzer kordinasyonun aynı zamanda bilişsel işlevler (dikkat, bellek) için gerçekleşmesi gerekmektedir (63,64,65).

Anatomik Yapılar

KSTK dizge içinde yer alan talamus ve frontal lobun şizofreni hastalarında nasıl farklılık gösterdiklerini bu yazının başında değinmiştik. Serebellum ise sıralama, koordinasyon ve zamanlama işlevlerini üstlenmiş bir çekirdektir. Serebellumun hacminde ilk epizod hastalarında dahi bir küçülmeye rastlanmış ve prognoz için en iyi yordayıcı olduğu tespit edilmiştir (66). Serebellar beyin kan akımının antipsikotik tedaviden etkilendiği bilinmektedir (67). Diğer yandan ilk epizod hastalarında yapılan araştırmalarda serebeller beyin akımında artma izlenmiştir (68). Serebellumun yürütmekte olduğu bilişsel işlevler, kordinasyonunu üstlendiği motor işlevlerden farkıdır (69,70). Şizofreni hastalarında serebellumda bellek ile ilgili işlevlerde normal kontrollere göre daha farklı kan akımı değerleri ile karşılaşılmıştır (63,64,65).

Bilişsel Dismetrinin Kliniğe Yansıması

KSTK dizgenin düzenli çalışmaması durumunda zihinsel temsiller ile kendinden olan veya olmayanın, önemli veya önemsizin ilişkilendirilmesinde sorunlar yaşanacaktır (61). Şizofrenide zihnin bir bilgi bombardımanının etkisi altında kaldığı bilinmektedir. KSTK dizgenin bu bombardımanı ortadan kaldırmadaki etkisi azalmaktadır. Dolayısıyla zihin önemli ile önemsizi ayırt edemez. Bu arada kendinden olanla olmayanı ayıramadığı durumlarda hallüsinasyonlar, gelen bilgiyi denetleyemediğinde ise sanrılar oluşmaktadır. Benzer şekilde düşünce ve dilin kontrol edilemediği durumlarda ise çağrışım bozukluğu ortaya çıkacaktır. Engelleme ve öncelik tanımadaki sorunlar negatif belirtilere yol açmaktadır. Bir bilgisayarın kilitlenmesi gibi doğru bilgi doğru öncellikle ulaştırılmadığı durumlarda avolüsyon veya anhedoni belirti olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç

Bu bölümde şizofrenide belirtilerin ortaya çıkmasında rol oynayabilecek birçok nöronal dizgeden bahsettik. Frontal lob ve talamus morfolojik açıdan en iyi araştırılan alanlar olmakla beraber, görüntüleme tekniklerinin yardımı ile diğer alanları da inceleme şansına ulaşmış bulunuyoruz. Hali hazırda burada bahsettiğimiz dizgelerin belirti kümelerine nasıl yol açtığı ile ilgili bilgilerimiz çok sınırlıdır. Bir dizge içinde birden çok anatomik bölge olması nedeniyle basit anatomik lezyon çalışmaları veya gözlemleri ile sonuca ulaşmamız mümkün görünmemektedir. Bu nedenle yapay ağlara ve bilgisayar modellerine gereksinim duymaktayız. Önümüzdeki yıllarda bu yönlerde yapılacak çalışmalar bize daha fazla yol gösterecektir.

Kaynaklar:

1. Kraepelin E. Demantia praecox and paraphenia. Huntington, NY: Robert E. Krieger, 1971.
2. Bleuler E. Demantia precox or the group of schizophrenias. New York.: International Universities Press, 1950.
3. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J ve ark. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. Am J Psychiatry 1999;156;1328-1335.
4. Green MF. Schizophrenia from a neurocognitive perspective: probing the impenetrable darkness. Boston: Allyn and Bacon, 1998.
5. Green MF.What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia. Am J Psychiatry 1996;153:321-330.
6. McCaarley RW, Wibble CG, Frumin M, ve ark. MRI anatomy of schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;45:1099-1119.
7. Taylor SF. Cerebral blood flow activation and functional lesions in schizophrenia. Schiz Res 1996;19:129-140.
8. Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, ve ark. Some cytorchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1991;48:625-632.
9. Weinberger DR, Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;45:395-402.
10. Heinsen H, Gössmann E, Rüb U, ve ark. Variability in the human entorhinal region may confound neuropsychiatric diagnoses. Acta Anatomica 1996;157:226-237.
11. Krimer LS, Herman MM, Saunders RC, ve ark. A qualitative and quantitative analysis of the entorhinal cortex in schizophrenia. Cerebral Cortex 1997;7:732-739.
12. Akbarian S, Bunney Jr WE, Potkin SG, ve ark. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies distrubances of cortical development. Arch Gen Psychiatry 1993;50:169-177.
13. Akbarian S, Kim JJ, Potikin SG, ve ark. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patient. Arch Gen Psychiatry 1996;53:425-436.
14. Anderson S, Volk DW, Lewis DA. Increased denstiry of microtubule-associated protein 2-immunoreactive neurons in the prefrontial white matter of schizophrenic subjects. Schiz Res 1996;19:111-119.
15. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence. Jric Res 1982;17:319-334.
16. Kubicki M, Westin CF, Maier SE, Frumin M, Nestor PG, Salisbury DF, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. Am J Psychiatry 2002;159(5):813-20.
17. Goodman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. J Neuropsychiatry 1994;6:348-357.
18. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1986;43:114-124.
19. Gonul AS, Kula M, Esel E, Tutus A, Sofuoglu S. A Tc-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free schizophrenic patients with deficit and non-deficit syndrome. Psychiatry Res 2003;123(3):199-205.

20. Lewis DA. Development of the prefrontal cortex during adolescence: insights into vulnerable neural circuits in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1997;16:385-398.
21. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. Arch Gen Psychiatry 1995;52:805-818.
22. Daviss SR, Lewis DA. Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia: selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. Psychiatry Res 1995;59:81-96.
23. Deicken RF, Zhou L, Corwin F, ve ark. Decreased left frontal lobe N-acetylaspartate in schizophrenia. Am J Psychiatry 1997;154:688-690.
24. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, ve ark. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. Schiz Bull 1996;22:597-609.
25. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, ve ark. All in vivo study of the prefrontal cortexof schizoprenic patients at the different stages of illness via phosphorus mangetic resonans spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 1995;52:399-406.
26. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, ve ark. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. Neuron 2000;28:1-20.
27. GlantzLA, Lewis DA. Reduction of the synaptophysi immuno-reactivity in the prefrontal cortex of subjectswith schizophrenia: regional and diagnostic specificity. Arch Gen Psychiatry 1997;54:943-952.
28. Honer WG, Falkai P, Chen c, ve ark. Synaptic and plasticity-associated proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness. Neuroscience 1999;91:1247-1255.
29. Mates SL, Lund JS. Spine formation and maturation of type 1 synapes on spiny stellare neurons in primate visual cortex. J Comp Neurol 1983; 221:91-97.
30. DeFelipe J, Farinas I. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. Progr Neurobiol 1992;39:563-607.
31. Lund JS, Lewis DA. Local circuit neurons of developing and mature macaque prefrontal cortex: Golgi and immunocytochemical characteristics. J Comp Neurol 1993; 328:282-312.
32. Fairen A, DeFelipe J, Regidon J. Nonpyramidal neurons, general account. In: Peters A, Jones EG, eds. Cerebral Cortex, vol. 1. New York: Plenum, 1984:201-245.
33. Hendry SHC, Schwark HD, Jones EG, ve ark. Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex. J Neurosci 1987; 7: 1503-1519.
34. Giguere M, Goldman-Rakic PS. Mediodorsal nucleus: areal, laminar, and tangential distribution of afferents and efferrents in the frontal lobe of rhesus monkeys. J Comp Neurol 1988;277:195-213.
35. Amaral DG, Price JL. Amygdalo-cortical projections in the monkey (Macaca fascicularis). J Comp Neurol 1984;230:465-496.
36. Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophirenia and Huntington disease. Arch Gen Psychiatry 1998;55:215-224.
37. Thune JJ, Hofsten DE, Uylings HBM, ve ark. Total neuron numbers in the prefrontal cortex in schizophrenia. Soc Neurosci Abstr 1998;24:985.

38. Benes FM, McSparren J, Bird ED, ve ark. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulare cortices of schizophrenia patients. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:996-1001.
39. Beasley CL, Reynolds GP, Parvalbumin- immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. Schiz Res 1997;24:349-355.
40. Pierri JN, Volk CLE, Auh S, ve ark. Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex in subjects with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2001;58:466-473.
41. Akil M, Pierri JN, Whitehead RE, ve ark. Lamina-specific alteration in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. Am J Psychiatry 1999;156:1580-1589.
42. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, ve ark. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. Nature 1997; 385:634-636.
43. Lundt JS, Lund RD, Hendrickson AE, ve ark. The origin of effertent pathways from the primary visual cortex, area 17, of the macaque monkeyas shown by retrograde transport of horseradish peroxidase. J Comp Neurol 1975;164:287-304.
44. Glantz LA, Austin MC, Lewis DA. Normal cellular levels of synaptophysin Mrna expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;48:389-397.
45. Eastwood SL, Burnet PWJ, McDonald B, ve ark. Synaptophysin gene expression in human brain: A quantitative situ hybridization and immunocytochemical study. Neuroscience 1994;59:881-892.
46. Eastwood SL, Harrison PJ. Hippocampal and cortical growth asociated protein-43 messenger RNA in schizophrenia. Neuroscience 1998;86:437-448.
47. Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbers in schizophrenics. Arc Gen Psychiatry 1990; 47:1023-1028.
48. Pakkenberg B. The volume of the mediodorsal thalamic nucleus in treated and untreated schizophrenics. Schiz Res 1992;7:95-100.
49. Popken GJ, Bunney Jr. We, Potkin SG, ve ark. Subnucleus specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. Proc. Natl Acad Sci USA 2000;97:9276-9280.
50. Young KA, Manaye KF, Liang C-L, ve ark. Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. Biol Psychiatry 2000;47:944-953.
51. Pierri JN, Melchitzky DS, Lewis DA. Volume and neuronal number of the primate mediadorsal thalamic nucleus: effects of chronic haloperidol administration. Soc Neurosci Abstr 1999;25:1833.
52. Leveque JC, Macias W, Rajadhyaksha A, ve ark. Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. J Neurosci 2000;20:4011-20
53. Wickens JR. Dopamine regulation of synaptic plasticity in the neostriatum: a cellular model of reinforcement. In: (Miller R and Wickans JR eds.) Brain dynamics and the striatal complex. (New York: Harwood Academic Publishers) 2000,pp.65-76
54. Dunah AW, Standaert DG. Dopamine D1 receptor-dependent trafficking of striatal NMDA glutamate receptors to the postsynaptic membrane. J Neurosci 2001;21: 5546-58.
55. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML, Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. Biol Psychiatry 1999;46: 1388-95.
56. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y ve ark. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. Biol Psychiatry 2000;48: 627-40.

57. Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: taraget specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. J Neurosci 2000;20: 3864-73.
58. Jackson ME, Frost AS, Moghaddam B. Stimulation of prefrontal cortex at physiologically relevant frequencies inhibits dopamine release in the nucleus accumbens. J Neurochem 2001;78: 920-3.
59. Takahata R, Moghattam B. Target-specific glutamatergic regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. J Neurochem 2000;75: 1775-8.
60. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1995;13:9-19.
61. Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's 'Fragmented Phrene' as schizencephaly Arch Gen Psychiatry 1999;56:781-787.
62. Kandel ER Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science.3rd ed. New York, NY:Elsevier Science Inc; 1991.
63. Andreasen NC,O'leary DS, Cizatlo T, Arndt S, Rezai Keder, Ponto LLB, Watkins GL, Hichwa RD. Schophrenia and cognitive dysmetria: a positron emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. Proc Natl Acad Sci USA. 1996:9985-9990.
64. Crespo Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS. Recalling word list reveals cognitive dysmetria in schophrenia patients: a PET study. A J Psychiatry 1999;156:386-392.
65. Wiser AK, Andreasen NC,O'leary DS, Watkins GL, Ponto LLB, Hichwa RD. Dysfunctional corticocerebellar circuits cause "cognitive dysmetria" in schizophrenia. Neuroreport. 1998;9:1895-1899.
66. Wassink TH, Andreasen NC, Nopoulos P, Flaum M. Brain morphology as a predictor of symptoms and psychosocial outcome in schizophrenia. Biol Psychiatry (Basımda).
67. Holcomb HH, Cascella NG, Thaker GK, Medoff DR, Dannals RF, Tamminga CA. Functional sites of neuroleptic drug action inthe human brain: PET/FDG studies with and without haloperidol. Am J Psychiatry 1996;153:441-48.
68. Andreasen NC,O'leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Ponto LLB, Hichwa RD. "Hypofrontality" in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic naive patients. Lancet 1997;349:1730-1734.
69. Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor incolvement. Science 1997;275:1940-1943.
70. O'leary DS, Andreasen NC, Kesler M, Ponto LLB, Watkins GL, Hichwa RD.Auditory and visual attention in patients with schophrenia: a PET study. Soc Neurosci Abstr 1997;23:1406.

Bölüm 6

SEREBRAL LOKALİZASYON VE NOROLOJİK MUAYENE

Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Şizofreninin etyopatojenezine ilişkin olarak yapılan ilk çalışmalarda, genellikle beyin morfolojisi ve histopatolojisi ile ilgilenilmişti. Ancak bu çalışmalara psikodinamik görüşlerin ağırlık kazandığı yıllarda uzunca bir süre ara verilmiştir. Son yıllarda klinik nörolojiye ttbüyük kolaylıklar getiren Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ve Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) tekniklerinin keşfi ve geliştirilmesi; ve bunların şizofrenik hastalarda da uygulanması yeniden bu tür çalışmalara yönelmemizi kolaylaştırmıştır.

Psikiyatrik bir hastanın nörolojik muayenesi, psikiyatrlar ve nörologlar arasında çoğu kez sorun oluşturmaktadır. Bir nörolog, şizofren hastanın muayenesinde, genellikle lezyon lokalizasyonuna yönelik bulgu aramakta ve muayenesinin sonucunu "lateralite bulgusu yok" gibi bir cümleyle tamamlamaktadır. Halbuki şizofrenlerde silik nörolojik bulguların varlığı gösterilmiştir. (Şener 1988).

Diğer yandan, psikiyatristlerin de nörolojide kullanılan görüntüleme yöntemlerini ancak yakın zamanlarda etkin olarak kullanmaya başlamaları ve psikiyatriyi diğer medikal disiplinlerden uzakta tutan eski alışkanlıkları ve nörolojik muayene ve gözlemden uzak durarak psikiyatrik semptomatolojiye dayalı bir organik etyoloji "sezme" çabaları bu iki disiplini (nöroloji ve psikiyatri) birbirinden uzak tutmuştur. Halbuki psikiyatrik bir hastanın nörolojik muayenesi, ya da bir kez de nörolog gözüyle görülmesi önem taşır. Örneğin Wilson hastalığı, başlangıç dönemlerinde şizofreniyi taklit eder ve ayırıcı tanısı güçtür. Dikkatli bir nörolojik muayenede ise gözde Kayser-Fleischer halkası görülerek ayırıcı tanı yapılabilir.

Şizofren hastanın nörolojik muayenesinden önce ayrıntılı bir nöropsikiyatrik hikayesi alınmalıdır. Öncelikle hastaya ve yakınlarına asıl yakınmanın ne olduğu, ne zaman başladığı, hangi tipte olduğu, belirtilere eşlik eden semptomların neler olduğu ayrıntılı biçimde sorulmalıdır. Daha önce görülen tedaviler ve yakınmaları ortaya çıkarıcı faktörler aranmalıdır. Şizofrenlerdeki bir kısım belirtiler nörolojik bozuklukları taklit eder. Örneğin, kortikal lezyonlarda konuşma ve hafıza, bazal gangliyon lezyonlarında rijidite ve yavaşlamış motor hareket, serebellum lezyonlarında ise koordinasyon bozuklukları görülür.

Hastalığın ortaya çıkış şekli de hastalığın karakterine ilişkin bilgi verir. Ani ortaya çıkan belirtiler genellikle epilepsi, serebrovasküler lezyonlar, entoksikasyon ve senkop düşündürürken; sinsi ve ilerleyici nitelikteki belirtiler, beyin tümörü, dejeneratif hastalık ve viral enfeksiyon lehinedir.

Senkopta kol ve bacaklarda myoklonik kasılmalar, bütün vücutta tonik bir ekstansiyon, hatta bir kısım hastada da tonik-klonik kasılmalar ve idrar kaçırma görülebilir.

Önemli ayırıcı nokta, post-iktal konfüzyonun uzun süreli olarak ve sıklıkla meydana gelmesi, buna karşılık post-senkopal konfüzyonun seyrek ve kısa süreli olmasıdır.

Serebral iskemi, nörolojik hastalıkların yanısıra fenotiyazin ve levadopa ile de oluşur.

Başağrısı, sistemik ve nörolojik hastalıklarla birlikte görüldüğü gibi, "psikojenik başağrısı" denilen bir durum da mevcuttur. Bu tür ağrılar genel olarak remisyon göstermeyen tipte ve absürd karakterlidirler. Sistemik ve nörolojik bozukluklara bağlı başağrıları içinde beyin tümörleri, göz ve nazofarengeal hastalıklar, hipertansiyona bağlı ve migrenöz tipte ağrılar sayılabilir. Sabahları görülen ağrılar daha çok hipertansiyon ve migreni düşündürür. "Komplike migren" denilen durumda geçici hemipleji ve afazi olabilir. "Cluster" başağrıları gece gelir ve hastayı uykusundan uyandırır. Posterior fossa tümörleri oksibital bölgede, supratentorial lezyonlar ise frontal ve parietal bölgelerde ağrıya neden olurlar.

İstek dışı anormal hareketler ve diskinezi, öncelikle nöroleptik ve diğer psikotrop ilaçların kullanımı sırasında görülebileceği gibi, Huntington ve Sydenham Koreleriyle, Wilson's hastalığı, sistemik lupus eritematozis, tirotoksikoz ve gebelikte de görülebilir.

Nöroleptik ve antikolinerjiklerin kullanımı sırasında seksüel fonksiyon bozuklukları oluşabilir. Ancak bu durumu endokrin bozukluklarda görülen empotans ile temporal lob tümörleri ve epilepsi ile birlikte gözlenen hiposeksüaliteden ayırmak önemlidir.

Alkoliklerde görülen polinöropatiyi de diabetes mellitus (otonomik polinöropati yapar), pandys autonemia, Shy-Drager sendromu, amiloidoz ve Guillain-Barre ile birlikte olan polinöropatiden ayırmak gerekir.

Nörolojik muayeneden önce şizofren hastaların özellikle bazı noktalara yoğunlaşmış fizik muayenesi önem taşır.

Endokrin ve metabolik bozukluklarda, derinin rengiyle birlikte yapısı da değişir. Ensefalitten sonra gelişen parkinson hastalığında seboreik dermatit, tübero-sklerozda hipopigmental sahalar ve sebaköz adenomlar; Von-Recklinghausen sendromunda nörofibromalar, ataksi telanjiektazi de konjonktival damarlarda genişleme, nikotinik asit defektlerinde dilde çatlamalar ve gingiva hipertrofisi görülür. Ayrıca bir kısım vitamin eksiklikleri psikiyatrik semptomatoloji (irritabilite, kognitif bozukluklar, depresyon) gösterir.

Otizm, dikkat defisit bozukluğu ve öğrenme güçlüğü gibi gelişim bozuklukları zaman zaman yüz görünümünde bozukluk, epikantüs, kemik bozuklukları, hipertelörizm, el ayak anormallikleri ile beraberdir.

Nörolojik muayenede başlangıçta hastaların bilinç durumu tespit edilmektedir. Bilinci açık bir hastanın, muayenenin daha sonraki aşamalarında hekime yardımcı olabileceği ve tedaviden daha fazla yarar göreceği açıktır.

Bilinç hastada açık ya da sisli olabileceği gibi, hastayı letarji, delirum, stupor ve koma derecesine götürecek kadar bozulmuş olabilir. Bilinç açıklığı hastalarda ağır bir nörolojik problem olmadığı anlamına gelmemelidir. Locked-in sendromunda bilinç açıktır. Ancak bulber paralizi hastayı konuşamaz duruma sokmuştur ve hastayla ancak vertikal göz hareketleriyle anlaşmak mümkündür. Bilincin sisli olduğu durumlarda hasta çevresinden haberdardır, ancak kolay uyarılabilir ve irrite durumdadır. İrritasyon bazen yerini uykulu bir hale bırakır. Bu durum daha sonra letarji ve somnolans haline kadar uzanabilir.

Deliryum hali ajitasyon, varsanı, yönelim bozukluğu ve korku ile birlikte gider. Genellikle bu durum kendi kendini 15 günde sınırlar, ancak hallusinasyonlar daha uzun süreli olarak devam eder.

Stupor halinde ise hasta uyur gibi görünmekle beraber şiddetli stimuluslarla uyandırılabilir. Ancak uyaran ortadan kalkınca hasta tekrar uyumaya devam eder. Hasta, yatağında huzursuz bir haldedir ve bir ileri aşama olan komaya her an girebilir. Stupordaki hastanın katatonik bir hastadan ayırımı önemlidir. Katatonik hastanın bilinen psikiyatrik tablosunun yanısıra nemli bir cildi, hızlanmış nabzı, hafif yükselmiş vücut ısısı vardır; buna rağmen gözleri açıktır ve solunum düzenlidir. Ani görsel ve ağrılı uyaranlara cevap verebilir ya da vermeyebilir. Ancak vestibüler işlevlerin kalorik testlere cevabı normaldir.

Koma en ileri bilinç bozukluğu durumudur ve hasta şiddetli ağrılı uyaranlara da cevapsızdır. Hastanın takibi, yaptığı her hareketin aşama aşama kaydıyla mümkün olabilir.

Şizofrenik hastaların bilinci çoğunlukla açıktır. Ancak hastalarla psikotik düşünce ve varsanıları nedeniyle ilişki kurmak güçtür. Hastanın akut konfüzyon içinde bulunduğu zannedilebilir, ancak EEG nin bulgu vermeyişi ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Hastaların dikkat kontrolü nörolojik muayenede öncelik almalıdır. Çünkü dikkat, hastanın oryantasyon ve kooperasyonuyla birlikte diğer bilişsel faaliyetlerini etkileyecektir. Şizofren hastaların dikkati sürdürmelerinde zorluk vardır ve dikkatleri kolaylıkla çelinebilir.

Dikkat muayenesi şu testlerle yapılır:
a) Bir grup sayıyı peşisıra söyleyebilmek: Bu testte, hastaya bir grup sayı peşisıra söylenir ve o sayıları hastadan saniyede en az bir sayı söyleyerek tekrar etmesi istenir. Hastanın 5-7 adet sayıyı tekrar edebilmesi gerekir. Daha sonra hastadan aynı sayıları tersinden başlayarak geriye doğru tekrar etmesi istenir. Bu durumda da hastanın 3-5 sayıyı tekrar edebilmesi gerekir.

b) 100'den geriye doğru 7'şer 7'şer çıkartmak: Bu testte önce 100'den geriye doğru 5'şer 5'şer sonra 7'şer 7'şer çıkartarak sayması istenir. Ayrıca hastadan bir kelimenin ileriye ve geriye doğru hecelemesiyle, kısa bazı kelimeleri geriye doğru söylemesi de istenebilir. Örneğin "Hastane" kelimesini hecelemesi ve "Kedi" kelimesini de tersinden söylemesi istenebilir. Bender'in belirttiğine göre, bu testlerdeki belirgin becerisizlik dominant hemisfere ait bir beyin disfonksiyonuna, ya da diffüz serebral bir anormalliğe işaret eder.

c) "A" testi: Bu testte rastgele dizilmiş ve içinde fazla sayıda "A" bulunan "ACTASYARTAAKZAMNALA" gibi bir harfler dizisinin okunması sırasında hastadan her "A" harfinin geçtiği sırada parmağını kaldırması istenir. Her harf atlama, ya da harfin geçmediği yerde parmak kaldırma puan kaybettirir.

Bazı parietal lob sendromlarında görülen tablolar, şizofreniklerin dikkat eksikliği ile karıştırılabilir. Örneğin ototopagnozi, vücudun değişik kısımlarının yerini belirlemek ve ismini hatırlamakta güçlüktür. Parmak agnozisi de, parmakları tek tek isimlendirmekte güçlüktür. Bunun gibi dominant anguler girusa komşu olan temporo-parieto-oksipital sahalardaki lezyonlarda görülen sağ-sol oryantasyon bozukluğu vardır.

Bütün bu nörolojik bozukluklar şizofrenler için tipik değildir. Ancak dikkat eksikliği, ya da hastaların kendi vücutları hakkındaki hezeyanları, bu tablolara benzer bir klinik durumu yanıltıcı biçimde ortaya koyabilir.

Şizofren hastaların dikkat testlerinde ve özellikle "A" testi gibi " sürekli performans testleri"nde (Bu testlerde kritik bazı uyaranları alabilmek için sürekli bir dikkat gerekir) başarısız olmaları Kornetsky tarafından ayrıntılı olarak incelenmiştir. Araştırıcı, hastaların %40-45 oranında testlerde başarısız olduklarını ve bu durumun nöroleptik tedavisiyle ortadan kalktığını, genetik yük gösteren hastaların testlerde daha başarısız olduklarını bildirmiştir.

Hastaların dikkat eksikliği, şizofrenideki uyarı seçiciliği yapamayan "aşırı canlılık" hipoteziyle açıklanmaya çalışılmıştır. Mirsky'nin bildirdiğine göre aşırı canlılık beyin sapı ARAS (ascending reticular activating system) daki disfonksiyonla ilgilidir.

Kornetsky de, hayvanlarda mezensefalik retiküler lezyonların dikkat eksikliğine yol açtığını, ancak bu durumun klorpromazinle geriye döndürülebildiğini bildirmiştir. Mesulam, MSS'de pekçok bölgenin, dikkatin sürdürülmesinde etkin rol oynadığını; örneğin, retiküler yapıların canlılıkla, singulat girusun motivasyonla, posterior parietal bölgenin, duyu ve frontal korteksinde motor aktivasyonla ilgili olduğunu; bu yapıların herhangi birindeki bozukluğun, bütün sistemi etkileyerek, şu ya da bu şekilde dikkat eksikliği yarattığını bildirmiştir.

Normal insanlarda dikkat eksikliği genellikle sağ taraf lezyonlarından sonra oluşmaktadır. Bu durum şizofrenlerin "sol taraf lezyone" hipoteziyle uyuşmamaktadır. Ancak şizofrenide frontal lob lezyonundan bahseden açıklamalar Mesulam'ın yaklaşımıyla uygunluk göstermektedir. Çünkü hem limbik sistem, hem de beyin sapı yapıları onun bahsettiği sahalarla bağlantı kurarlar.

Nörolojik hastalıklarda, mizaç ve duygu değişiklikleri sık görülen bulgulardandır. Beyin tümörleri, serebrovasküler hastalıklar ve bazal ganglion hastalıklarıyla kafa travmasının geç etkileri arasında duygulanım bozuklukları görülebilir. Sağ hemisfer lezyonlarında aşırı gülmeyle beraber ajitasyon, sol hemisfer lezyonlarında ise katastrofik bir depresif reaksiyona rastlanabilir. Progressif supranükleer palsy'si olanlarda küçük uyaranlara aşırı cevap, multiple skleroz, frontal lob disfonksiyonu ve amyotrofik lateral sklerozu olanlarda uygunsuz duygulanım görülür. Öte yandan nöroleptiklere bağlı akineziyi, post-psikotik depresyondan ayırmak çoğu kez klinisyenler için önemli bir sorun oluşturur.

Algı Bozuklukları

Şizofrenide en sık rastlanan bulgudur. İşitme, görme, koku, somatosensöriyal ve visseral hallusinasyonlar olabilir. Hallusinasyonlar temporal lob epilepsilerinin aura dönemlerinde de görülür. Bu durum her iki hastalıkta da limbik yapıların bozukluğunu telkin eder. Hayvan çalışmaları, entrorinal korteksin ve amigdal'in çıkartılmasıyla, özellikle maymunlarda izolasyon ve apati geliştiği gösterilmiştir. Negatif şizofreni olgularının da aynı bulgulara sahip olduğuna dikkat çekmek gerekir.

Yine şizofrenlerde rastlanan, zaman zaman aşırı korkuya kapılma ve otistik biçimde kendi iç dünyasına dönük yaşam şekli, normal insanların amigdal, septum, talamus bölgelerinin uyarılmasıyla yaratılabilmektedir. Yine hastalığın ilk dönemlerinde görülen iştah, uyku, menstürel siklus ve cinsel fonksiyonlara ilişkin değişikliklerin hipotalamus kaynaklı olduğuna ve bu bölgeyi tutan nörolojik bozukluklarda sıklıkla rastlandığına dikkat çekmek gerekir.

Hallusinasyonların farklı tip ve özellikte olabildikleri klinisyenlerce yakınen bilinir. Elementer tipte görsel hallusinasyonların daha çok oksibital lob, kompleks nitelikte olanların ise daha çok temporal lob kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Temporal lob lezyonlarıyla birlikte olan işitsel hallusinasyonlar genellikle müzik ve insan seslerinin işitilmesi biçimindedir. Sağır hastalarda da işitsel hallusinasyonlar görülebilir.

Şizofrenlerin işitsel hallusinasyonları diğerlerinden (örneğin parsiyel epileptik nöbeti olanlardan) farklıdır. Şizofren hastalar sesleri daha çok "kafalarının içinde" duyduklarından, ötekiler ise daha çok "dışarıdan" gelen sesleri işittiklerinden bahsederler.

Şizofrenlerde görsel hallusinasyonlar da (işitsel olanlar kadar sık olmasa bile) görülür. Bunların nöropatolojisi aydınlatılamamıştır. Temporal lob lezyonlarında da rastlanır. Optik kiazma patolojileriyle birlikte olan yarım saha görme lezyonlarında, görülemeyen sahada hallusinasyonlara rastlanabilir. Bunlar mikroptik, makroptik, ya da liluputyen nitelikte ve metamorfik şekilde olabilirler.

Oksipital lezyonlarda görme alanının alt ya da üst kısmına sınırlı biçimde yerleşik non-figüratif nitelikte hallusinasyonlardan bahsedilir.

Somatik hallusinasyonlar, migrenin aura dönemlerinde sıklıkla görülen bulgulardandır.

Taktil hallusinasyonlar ise alkol, kokain ve hipnotik ilaçlara bağlı yoksunluk sendromlarıyla, demansta sık görülür.

Tat hallusinasyonları, şizofreniden başka bipolar afektif hastalarda, kompleks parsiyel nöbetlerde gözlenirken, koku hallusinasyonları unsinat girus nöbetleri, alkolizm, migren ve Alzheimer hastalığında görülür.

Konuşma dil ve düşünce bozuklukları
Şizofren hastaların başat belirtilerindendir. Düşünce, standart bir nörolojik muayanede irdelenmeyen bir parametre olmakla bereber, şizofren hastanın muayenesi söz konusu olduğundan sınırlı olarak işlenecektir.

Konuşmadaki anormallikler, solunum kaslarının hiper veya hipotonusuna bağlı olarak gelişebilir. Distoni'de vokal kordların spazmı, psödobulber palsi'de de kısa cümlelerle konuşma ve cümlelerin vurguyu ortadan kaldıracak biçimde nefes alıp vermeyle kesilmesi görülür. Diskinezisi olan hastalarda da konuşma ritmi ani değişikliklere uğrar ve konuşma birdenbire bölünür. Hastalar, vokal kordların abdüksiyon halindeki spazmına bağlı olarak patlayıcı ve sert sesler çıkarırlar. Bulber palsili ve koreli hastalarda zaman zaman nazone konuşma da görülür. Konuşmada bölünme, orofarengial ve diafragmatik kasların fonksiyon bozulmasına uğradığı geç diskinezide görülür. Nondominant kortikal lezyonlar, serebellar lezyonlular ve parkinsonlularda sıklıkla prozodi (konuşmanın melodik ve ritmik oluşu) bozukluğu görülür. Özellikle parkinsonlularda konuşma kısa fasılalarla bölünür.

Artikülasyon, büyük ölçüde dil ve dudakların uyumlu hareketine bağlı olarak gerçekleşir. Dudak ya da dil kaslarındaki zayıflıklar artikulasyonu güçleştirir. Burada belirtmek gerekir ki t, d, l, s sesleri dil hareketlerine, b, p, m dudak hareketlerine g, k sesleri ise damak hereketlerine bağlı olarak farinks arkasından çıkartılır. Hasta bu sesleri tekrarlar ve hangi alanda bozukluğu olduğu tespit edilir.

Şizofrenik konuşma ve Afazi; Psikiyatri ve Nöroloji öteden beri birbirine yakın disiplinler olarak görülmüşlerdir. Pek çok psikiyatr, psikiyatrik bozuklukların önemli bir kısmının beynin fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olduğuna, 19. yüzyılın sonlarından bu yana inanagelmiştir. Hatta Freud bile bu inanış doğrultusunda afazi üzerine bir yazı yazmıştır. Kraepelin de şizofreniyi, demansa benzeterek "demantia praecox" olarak isimlendirmiştir.

Şizofreniyi beyin fonksiyon bozukluğu olarak gösteren en önemli yaklaşım, Kleist-Leonhard okulundan gelmiştir. Kleist şizofreniyi, katatonik, konfüze,

hebefrenik ve paranoid olmak üzere 4 alt guruba ayırmıştır. Kleist'e göre (1960) herbir şizofreni alt grubu, beynin farklı bölgelerinin fonksiyon bozukluğu ile ilgilidir. Örneğin, konfüze şizofreninin üç alt grubundan birisi olan paralojik şizofrenide idrak afazisi vardır ve bozukluk oksibital lobdadır. Diğer alt gruplardan enkohere şizofrenide paralojik ve parafazik bozukluk söz konusudur ve beyin anormalliği diensefalona lokalizedir. Karışık konuşmalı şizofren alt grubunda ise sensorial afazi vardır ve bozukluk sol temporal bölgeye lokalizedir. Kleist'in çalışmaları şizofrenlerde yapılacak dikkatli klinik gözlemlerin, beyin fonksiyonlarındaki özgün bozuklukları yakalamamıza yardımcı olabileceğini çağrıştırması açısından önemlidir.

Daha yeni araştırmalar içinde Chaika'nın çalışmasından bahsedilir. Ona göre şizofrenlerin konuşmaları zaman zaman ortaya çıkan bir afazi (intermitent aphasia)yi düşündürür. Kelimeler, fonolojik ve semantik uygunluktan yoksun, sentaks ve mantık bağlılığından uzak biçimde kullanılır. Cümleler ise, verilmek istenen anlama ilişkin olmaktan çok, ağızdan biraz önce çıkmış sözlerle fonolojik ve semantik bir ilgi gösterir biçimde kurulur. Ancak daha sonraki araştırıcılar bu yorumlara karşı çıkmışlardır. Onlara göre Chaika'nın bulguları şizofrenlerin bir grubunda görülür ve bütün şizofrenlere mal edilemez. Ayrıca bu konuşma bozuklukları, lingustik olmaktan öte, kognitif bir bozukluğa ilişkindir.

Psikotik hastalarda değişik derecelerde çağrışım dağılması, enkoherans, basınçlı konuşma, neolojizm ve yandan cevaplar gözlenir. Dağınık çağrışıma manik ve şizofren hastalarda sık rastlanır. Enkoherans ise ileri derecede bir konuşma bozukluğudur ve afazik bir durumu andırır. Enkoheransa manik ve şizofren hastalarda %16 oranında rastlanır.

Afazi tipleri: Altı ayrı tipte afazi vardır. Broka afazisinde, akıcı bir konuşma yoktur, telegrafik diye adlandırılan bir konuşma şekli mevcuttur. Anlama oldukça iyi korunmuştur. Spontan konuşmadan daha çok kolay tekrarlar yapılır. Fonemik parafaziler mevcuttur. Lezyon, daha çok frontal bölgeye lokalizedir. Vernike afazisinde ise semantik parafazilerle beraber akıcı bir konuşma vardır, ancak anlama bozulmuştur. İsimlendirme ve kelime bulma bozulmuştur. Lezyon süperior temporal girusun 1/3 arka kısmına lokalizedir. Anomik afazide, akıcı bir konuşma ile birlikte kelime bulma güçlükleri ve isimlendirme bozukluğu vardır. Sıklıkla semantik parafazilere rastlanır. Tam olarak beyindeki lokalizasyonunu yapmak güç olmakla birlikte, genellikle posterior parietal ve temporal bölgelerin küçük bir sahasında lezyon mevcuttur. Nakil (Conduction) afazisinde, konuşmanın akışında değişmeler mevcuttur. Tekrarlamalar bozulmuş ancak anlama iyi korunmuştur. Lezyon, Vernike ve Broka sahaları

arasındadır. Transkortikal afazide, konuşmanın akışı değişmeler gösterir, ekolali vardır, tekrarlamalar bütün diğer konuşma fonksiyonlarından daha iyi korunmuştur, anlama zayıftır. Lezyonların yeri değişiklik gösterebilir. Global afazide ise konuşmanın her biçimi bozulmuştur, anterior ve posterior konuşma sahalarında yaygın bir bozukluk dikkati çeker.

Şizofren hastaların yalnızca küçük bir grubunda konuşma bozukluğu görülür ve bunlarında az bir kısmı afazileri andırır. Konuşma içeriğinde fakirleşme yaklaşık %3 hastada görülür. Bunlarda konuşmanın semantik, sentaktik yapısında bozulma yoktur. Konuşmanın akışındaki bozulma Broka afazisini andırmakla beraber, bu tür konuşma bozukluğu gösteren hastaların Broka sahalarında lezyona rastlanamamıştır. Ancak bu tür konuşma bozukluğunun yanı sıra akinezi, mutizm ve apati de hastada mevcut ise o durumda frontal bölge, ya da ikinci olasılıkla subkortikal bölgeye lokalize bir bozukluktan şüphelenmek yerinde olur. Eğer şizofren hastada tekrarlayıcı ve stereotipik nitelikte bir konuşma biçimi varsa, bu daha çok transkortikal bir afaziye benzetilebilir. Zaman zaman ekolaliye rastlanır. Hastaların %40 'ında görülür. Vernike afazisine benzer nitelikte şizofrenlerin %16 sında konuşmada enkoherans gözlenir. Konuşma akıcıdır ve sentaktik yapısı muhafaza edilmiştir. Konuşma fonetik ve semantik uyuma göre şekillenir. Anlam kaybolmuştur. Hastalar konuşmalarındaki bozukluğun bir nebze de olsa farkındadırlar. Şizofrenlerde düşünce bozukluklarından daha fazla, konuşma bozukluklarının önemli olduğu ifade edilmektedir. Çünkü düşünce bozukluklarını tespit etmek daha bir subjektiftir. Üstelik şizofreniye özgü düşünce bozukluğundan bahsetmek de mümkün değildir. Aynı tipte bozukluklar manik hastalarda da görülebilir. Öte yandan konuşmanın düşüncedeki bozuklukların iyi bir yansıtıcısı olduğu muhakkaktır. Şüphesiz konuşmadaki bozulmalar yalnızca düşüncedeki bozulmalardan köken almaz.

Şizofren hastalardaki temel konuşma bozukluklarından birisi, bir cümle içindeki bağlantıların (sözgelimi sentaks) bozuk olmasıdır (Thomas 1990). Ancak bu tür bağlantı bozuklukları normal kişilerin konuşmasında da bulunabilir ve her zaman patolojik değildir (Chaika 1974). Daha yeni bir çalışmada ise konuşmadaki sentaks bozukluklarının şizofreniyi, manik hastalardan ve normallerden ayırmakta %95 oranında belirleyici olduğu ifade edilmiştir (Morice 1982). Tabii ki bozukluk yalnızca sentaks ile sınırlı değildir. Konuşmanın genel yapısı (bütünlüğü, vurgusu, tekrarlamalar), akıcılığı (kelimeler sık sık tekrarlanıyor mu, arada boşluklar kalıyor mu, konuşmaya yanlış yerden mi başlıyor), entegrasyonu [tekrardan kaçınmak için uygun yerlerde atlama (omission) ve kısaltmalar yapabiliyor mu, semantik bütünlük

sağlanıyor mu] incelenmelidir. Bütün bunlar değerlendirildiğinde şizofrenik konuşmanın genel yapısının kompleks ve bütünlük gösteren özelliklerinden uzaklaştığı, zayıf bir entegrasyon gösterdiği ve akıcılığını kaybettiği farkedilmektedir. Burada çok sık geçen bazı terimlerle ilgili açıklamalar yapmak ve bu açıklamalar doğrultusunda şizofreniklerin konuşma bozukluklarını ayrıntılı olarak irdelemek yerinde olacaktır.

Örneğin, sentaks bozukluğu denilince, şu örnekteki gibi bir bozukluk akla gelmelidir.

"Gülüşan bugün 23 yaş"
Dikkat edilirse bu cümlede fiil yoktur.
"Gülüşan bugün 23 yaşındadır" şeklindeki cümlede ise herhangibir sentaks bozukluğu yoktur. Çünkü fiil yerine gelmiştir.

Semantik bozuklukta ise ilk bakışta gramer bozukluğu görülmez. Ancak anlam yoktur. Örneğin,
"Sarhan iyi konuşmazken, sen çok susuzluk hissi duyuyorsun, çünkü benim düşünceme göre sen birşeyleri yüksek sesle düşünüyorsun ve bu seni susatıyor"

Şizofrenlerde bazı gramer hataları da sık görülür, Örneğin,
"Biz kendimizi seviyor"da bir gramer hatası vardır.

Akut şizofrenler, her zaman kronik şizofrenlere göre daha az, daha küçük bozukluklar gösterirler. İlk önce, negatif semptom gösteren hastalar (tablonun negatif semptomlarla başladığı hastalar) daha fazla sentaks bozukluğu gösterirler. Konuşma anında arada boşluklar bırakan (blokaj olması şart değil) ve düşüncede ileri derecede fakirlik gösteren hastalarda prognozun daha kötü olacağına işaret edilmiştir.

İleri derecede dağınık, eksite akut hastalarda konuşma bozukluklarının kronik hastalara göre daha az görülüyor olması, konuşma bozukluğunun şizofrenide primer bir bozukluk olmadığını düşündürmektedir (Thomas 1990). Bazı araştırıcılar da bunun tersine akut ve kronik hastalar arasındaki düşünce bozukluğu farkının yalnızca niceliksel olduğunu bildirmektedirler. Hatta aynı araştırıcılar, yukarıda verilen

"Gülüşan bugün 23 yaş" tipindeki kural hatalarını akut hastaların kroniklere göre daha sık yaptıklarını söylemektedirler. Fakat bu tespit az sayıdaki hasta için geçerli olabilir.

Şizofren Hastalarda Düşünce Bozukluğu Olarak Organik Kökenli Sanrılar:

Şizofrenlerdeki düşünce bozukluğunu değerlendirirken, bu kitabın sınırları içinde kalabilecek olan nokta, organik kökenli sanrılar olabilir. Tablo 2'de sanrı ortaya çıkarabilecek organik nedenler gösterilmiştir.

Metabolik bozukluklarda ortaya çıkan sanrılar genellikle persekusyon sanrılarıdır. Altta yatan klinik tablo düzeldikten sonra sanrılar da ortadan kalkar. MSS hastalıkları içinde Huntington koresi önemli bir durumdur. Bazı araştırıcılara göre hastalıkta %50'ye varan oranda sanrı ortaya çıkabilir. Temporal-limbik bölgelerden köken alan epileptik nöbetlerde ve özellikle sol taraftan kaynaklananlarda şizofreniye benzer bir psikoz gözlenir.

Herpes ensefaliti'de sol temporal bölgeye yayılmışsa sıklıkla psikotik bir tablo yaratır ve sanrılar belirgin hale gelir. Yine sol temporale rastlayan kafa travmalarından sonra psikotik tablolar bildirilmiştir. Sağ temporaldeki travmalarda psikoz ortaya çıkabilir. Ancak bu durum sol taraftakilere göre daha azdır. Temporal lob ve subkortikal bölgeleri kaplayan tümörlerde, serebrovasküler olaylar sanrılı bozukluklara neden olabilir.

Sanrılar, Pick ve Alzheimer hastalığı gibi korteksi tutan hastalıklarda daha seyrek görülür. Örneğin, Alzheimer hastalığında sanrı görülme oranı %18 olarak bildirilmiştir (377 olguda). O halde sanrıları daha çok temporal, limbik ve dienseflik yapıları tutan lezyonlarda aramak uygun olacaktır.

Bazı araştırıcılar, farklı organik hastalıklarının farklı tipte sanrılar yarattığını ileri sürmektedirler. Tablo 3'de değişik araştırmalardan derlenmiş böyle bir liste verilmiştir.

Bu listede geçen Schneider'in birinci sıra semptomları arasında en sık görülenleri, düşüncenin yayılması ve blokajıdır.

Yine bu listede geçen Capgras sendromunda ise hasta karısının ya da kocasının, çocuk ve torunlarının, ana-babasının hatta hemşirelerin, kötü kişiliklerle yer değiştirdiğine inanır. Fokal MSS lezyonlarında daha çok sağ hemisfer lezyonları Capgras sendromu yaratırlar. Özellikle bifrontal ve sağ temporal lob kombine lezyonlarının sendromu ortaya çıkarmakta daha etkili oldukları söylenmiştir.

Fregoli sendromunda ise hasta perseküte olduğu kişilerin aynen bir aktör gibi değişen kılık ve yüzlerle dolaştıklarını söyler.

İntermetamorfoz sendromunda ise; hastanın " insanların bir yarısının öteki yarıdaki insanların, ya da bir grup insanın diğer insanların fiziksel görünüşünü aldığı ve onların rolünü oynadıkları " yönünde bir sanrısı vardır. Bu sendrom epileptiklerde görülür ve sıklıkla EEG'de bir bozulma mevcuttur.

Lyconthropy'de "kurt şekline girmiş insan" (Were wolfism) sanrısı mevcuttur. Heutoscopy'de ise "bir kişinin çift kişiliğe" sahip olduğu sanrısı vardır. Clerombault sendromunda ise hasta genellikle kadındır ve "sosyal statüsü ya da yaşı yüksek bir erkeğin kendisine aşık olduğuna" inanır.

Sanrılı ya da patolojik kıskançlıkta evli eşlerden birisi, bilinç dışı olarak evlilik dışı bir kişiye (homoseksüel ya da heteroseksüel) cinsel ilgi, arzu duymakta ve bunu daha sonra eşine yansıtarak onu sadakatsizlikle suçlamaktadır.
Tablo 4'de nörolojik defisitlerle birlikte görülen sanrılardan bahsedilmiştir. Bunların içinde “körlüğün inkarı” sıklıkla oksipital lob lezyonlarında meydana gelir. Eğer oksipital lobdan daha öndeki görme yolları ve merkezlerinde patoloji söz konusuysa bu durumda körlük inkarı ancak deliryum veya demans tablosu varsa mümkün olabilir.

Hemiparezi inkarı ancak sağ hemisfer lezyonlarında meydana gelir. Ancak lezyon iki taraflıysa yine inkar görülebilir.

Reduplikatif paramnezide hasta kendisinin aynı anda farklı iki yerde bulunduğuna inanır. Bu durum genellikle geçicidir ve akut serebral lezyonların iyileşme dönemlerinde sık görülür. Sağ parietal lezyonlarda ya da sağ parietal-bilateral frontal disfonksiyon kombine lezyonlarında görülür.

Genel olarak bakıldığında, MSS deki lezyonun türü ve yeri ile sanrının tipi arasında korelasyon kurulması için yapılmış çalışmalar önemli bulgular vermişlerdir.

Alzheimer hastalığı gibi neokorteks ve hipokampusü etkileyen hastalıklarla, hemisferlerde pekçok lezyon yaratan multienfarkt demanslar önemli derecede entellektüel bozulma yaratırlar. Buna rağmen, bu hastalarda görülen sanrılar, gelip geçici nitelikte, sistematik ve ısrarlı olmayan tipte ve nöroleptiğe iyi cevap veren sanrılardır.

Kompleks ve dirençli sanrılar ise ekstrapiramidal bozukluğu olanlarda; limbik ya da subkortikal bölgeleri tutmuş serebrovasküler hastalık, travma, ya da tümörü olanlarda görülür. Bu sanrılar entellektüel bozuklukla beraber

değildirler. Kronisite kazanmaya meyilli ve tedaviye dirençlidirler. Lezyon lateralizasyonunun da hastalık tipini ortaya çıkarmakta önemi vardır. Sol temporal lob lezyonlarında daha çok şizofreni benzeri tablo, sağ parieto-temporal lezyonlarda ise kısa süreli hallusinasyon ve sanrılarla birlikte giden bir tablo söz konusudur.

Kompleks ve basit sanrıların görüldüğü hemisferik lezyonlardan yola çıkarak bazı patofizyolojik formülasyonlara gidilmiştir. MSS'de dil ve sözel yetenekler sol hemisfer, buna karşılık görsel-mekansal-uzaysal (visiospatial), algısal ve duygulanıma ilişkin işlevler sağ hemisfer tarafından yönlendirilir. Bu işlevler limbik sistemle etkileşerek, yaşanan olaylara ilişkin emosyonel dalgalanmalar meydana getirirler.

Limbik sistem, bazal ganglionlara gönderdiği yoğun projeksiyonlarla, mizaç, motivasyon ve hareketin yaratılmasında rolü olan entegre bir limbik-subkortikal devrenin kurulmasını sağlar. Hastalık durumlarında ise limbik sistem ve bazal gangliyonlardaki işlev bozukluğu anormal emosyonlara neden olur.

Bu emosyon anormalliği de sağlam kalmış bir korteks tarafından , sistematik ve kompleks bir sanrı olarak dışa vurulur. Burada önemli nokta, sanrının sistematik ve kompleks olabilmesinin korteksin sağlamlığı şartına bağlanmış olmasıdır. Limbik ve subkortikal yapılardaki lezyonlar çıkan dopaminerjik yolaklarda da tahribata neden olur. Bilindiği gibi bu durum şizofreninin dopaminerjik teorisine de yakındır. Limbik sistem ve subkortikal yapılardaki tahribatla birlikte olan sanrılarla şizofrenlerdeki sanrıların benzerliği, patojenezdeki bu yakınlığa klinik bir destektir.

Alzheimer veya multi-enfarkt demansta sanrıların nonsistematik ve içerikten yoksun olmaları, limbik inputların korteksle bağlantısının kesilmesi ve sanrılara içerik verecek korteksin hasara uğramasındandır.

Farklı anatomik bölgelerin lezyonlarında farklı sanrıların ortaya çıkmasının yorumu bir anlamda şöyle yapılmaktadır: Değişik lokalizasyonlardaki lezyonlar limbik-kortikal bağlantıları koparmakta ve oluşan anormal emosyonlar ancak sağlam kalan limbik-kortikal bağlantılar aracılığıyla farklı farklı korteks bölgelerini uyarmaktadır. Bu da sanrıların içeriğinin ve yoğunluğunun farklılaşmasına neden olmaktadır. Öte yandan subkortikal lezyonlar dahi korteksi etkilemekte ve entellektüel kapasitenin zayıflamasına yol açmaktadır. Limbik sistemden, çıkan anormal emosyonlar bu kısıtlı entellektüel kapasite

tarafından yorumlanmakta ve doğal olarak gerçekle bağlantısı şu ya da bu derecede kopmuş düşünce bozukluklarına (sanrılara) neden olmaktadır.

Öte yandan, genetik yapı, çocuklukta yaşanan olaylar, kişilik özellikleri, lezyonun yeri ve büyüklüğü sanrıların içeriğini etkilemektedir. Her kişide bu sayılan değişkenlerin farklı kombinezonu bir araya geleceğinden, her sanrı kişiye özgü (unique) olarak ortaya çıkar.

Praksi kusuru

Dört tipte olabilir: İdeomotor apraksi, İdeasyonel apraksi, konstrüksiyonel apraksi ve giyinme apraksisi.

Hasta ilkinde yani ideomotor aprakside "gözlüğünü çıkart", "elini ver" gibi basit emirleri yerine getiremez. İdasyonel aprakside ise hastanın daha kompleks emirleri yapamaması söz konusudur. Örneğin, hasta "masadaki açacağı al, şişeyi aç ve içindekini bardağa dök" biçimindeki bir komutu yerine getiremez ve bir aşamada takılı kalır. Konstrüksiyonel aprakside ise tek ya da üç boyutlu bir şekli kağıda çizemezken, giyinme apraksisinde hastanın günlük kıyafetlerini becerikli biçimde giyemediği görülür. Bazı durumlarda hastanın tek başına kravatını bağlayamadığı ya da ayakkabısını giyemediği olur.

Giyinme apraksisi genellikle nondominant hemisfer lezyonlarında görülür. Apraksi kusurunun olduğuna kesin karar verebilmek için hastanın verilen emri anladığından emin olmak ve şizofrenlerde görülen negativizm gibi bir bulgunun olmadığını tespit etmek önemlidir. Şizofrenlerde negativizme bağlı olarak verilen emirleri tam olarak yerine getirmekte değişik derecelerde aksamalar görülür. Bu durum "intermitant fizyolojik apraksi" haline benzer. Negativizm dışında şizofren hastaların dikkat eksikliği ve kooperasyon zayıflığı da " intermitant fizyolojik apraksi"halinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Bazı apraksi türleri frontal lob lezyonlarında sıklıkla görülür. Şizofrenide de frontal lob disfonksiyonundan bahseden araştırmaların son yıllarda yoğunlaştığına dikkat çekmek gerekir.

Hafıza Bozuklukları

Korsakoff sendromu ve Alzheimer hastalığı gibi bozukluklarda sıklıkla rastlanan bir bulgudur. Daha çok hipokampus ve onun temporal lobdaki bağlantılarının lezyonlarında görülür. Hafıza kompleks bir fonksiyondur ve bilinç, dikkat ve konsantrasyonda herhangi bir aksama hafızada bozulmaya neden olabilir. Şizofrenlerde doğrudan bir hafıza kaybı yoktur, daha çok dikkat

eksikliğine bağlı hafıza bozukluklarına rastlanır. (Ayrıntılı bilgi için Hafıza Bozuklukları Bölümüne bakınız. Bkz. Bölüm III E).

Hesaplama bozuklukları

Özellikle verbal hesaplama bozukluğu, dominant hemisfer lezyonlarında görülür. Diskalkuli, sol anguler girus sendromu (Gertsmann's Sendromu)nun bir komponentidir. Demans hastalarında da hesaplama bozukluğu görülebilir. Şizofrenide hesaplama normaldir, ancak hastalar idiosenkratik cevaplarla soruları yanıtlayabilirler.

Soyut düşünce bozuklukları

Şizofrenlerde hastalık şiddetine göre bozulmuş ve absürd nitelikte olabilir. Test etmek için hastaya "bir sandalye ve masa arasındaki benzerlik nedir ?" gibi bir soru sorulabilir.

Kranial Sinirlerin Muayenesi

Şizofren hastalar için bazı özellikler gösterir. Olfaktor sinir muayenesinde en sık olarak anosmi'ye rastlanır. Bu daha çok travmaya bağlıdır. Fakat frontal lob tabanındaki menenjiomlar da bu duruma neden olabilir. Şizofrenlerin olfaktor sinire ilişkin bulguları yoktur. Ancak zaman zaman kendi vücutlarının değişik kısımlarına ilişkin kötü kokular duyduklarından yakınırlar.

Şizofrenlerde doğrudan optik sinire ilişkin bulgular görülmez. Ancak frontal lob menenjiomlarında, Wilson hastalığı ve suprasellar kitlelerde (3. ventrikül tümörü, hipofiz adenomu, sarkoidoz) görülen görme alanı defektleri, şizofren hastalarda da dikkat eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak şizofren bir hastada görme alanı defekti, farklı zamanlarda yapılan muayenelerde ısrar ediyorsa, bu durumda nörolojik bir hastalıktan şüphe etmek gerekecektir. Benzer şekilde, bir kısım nörolojik hastalıklarda görülen retinal hemoraji, optik atrofi, papilödemi ve benzeri bulgular şizofreni üzerine binmiş nörolojik bir hastalığı telkin eder.

Okülomotor sinir ve göz hareketleri: Okülomotor siniri ilgilendiren önemli bulgular pupiller reaksiyonlarla ilgili olanlardır. Nörolojik hastalıklarla ilgili dikkat çekici pupilla bulguları şunlardır: Horner's sendromunda sempatik sistem tutulumu vardır ve küçük fakat reaksiyon veren bir pupil söz konusudur. Argyl-Robertson pupilinde (sifiliz) küçük ve irregüler bir görünüm vardır. Akomodasyon cevabı olmakla beraber, ışığa cevap yoktur. Genişlemiş pupil ise kronik alkolizm, diabet, ensefalit ve siringomiyeli de görülür. Adie's sendromunda ise genişlemiş ve ışığa yavaş cevap veren bir pupil vardır.

Beraberinde anhidrozis ve refleks kaybı söz konusudur.

Bleuler ve Kraepelin, şizofren hastalarda pupiller anormallik olduğundan bahsetmişlerdir. Özellikle Kraepelin oval, geniş ve ışığa reaksiyonu azalmış pupillerin gün içinde farklı özellikler gösterdikleri ve bu değişikliklerin geri dönüşümlü olduğunu bildirmiştir. Bu ilk bulgular muhtemelen otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile ilgilidir.

Göz kırpma hızı: Şizofrenlerdeki en anlamlı 3 göz bulgusundan birisidir. Normal bir kişi dakikada 6-12 arasında göz kırpar. Akut şizofrenlerde bu refleksin arttığı ya da azaldığı yönünde bulgular alınmıştır. Ayrıca bazı hastalarda hızlı göz hareketlerinin nöbetler halinde ortaya çıktığı farkedilmiştir. Kronik hastalarda ise dakikada 60-80 kez göz kırpma refleksine rastlanıldığı olmuştur. Artmış göz kırpma hareketine psikomotor epilepside de rastlanmaktadır. Ancak psikomotor epileptiklerle şizofrenler arasında şu noktada bir ayrılık vardır: Psikomotor epileptikler göz kırpma epizodları sırasında etraftan gelen uyarı ya da bilgileri alamazken, şizofrenler alabilir (Stevens 1979).

Spontan göz kırpmanın beyindeki merkezinin neresi olduğu bilinmemekle beraber, ritmik göz kırpmanın nükleus akkümbens stimülasyonlarıyla amigdal kaynaklı konvülsif ataklar ve intravenöz amfetamin uygulamalarıyla meydana getirilebildiği görülmüştür. Yine apomorfin ve bromokriptin uygulamalarıyla doz-bağımlı biçimde göz kırpmanın arttırıldığı ve bu artışın sülpirid ile bloke edildiği gösterilmiştir. Bu veriler göz kırpmanın beyin dopaminerjik yolaklarıyla ilgili olduğunu telkin eder.

Glabellar refleks: Bu refleks hastanın alnına, burnunun hemen üst kısmına vurularak alınır. Hastanın bu vuruşa göz kırparak cevap verdiği gözlenir. Normal kişilerde 3-5 vuruştan sonra bu refleks kaybolur ve kişi gözünü kırpmaz olur. Akut şizofrenlerde çoğu zaman daha ilk vuruştan itibaren bu refleksin kaybolduğu gözlenir. Buna karşın beyin dopamin azalması olan hastalarla (örneğin parkinsonlular) nöroleptik alanlarda bu refleksin 3-5 vuruştan sonra da kaybolmadığı farkedilmiştir. Göz kırpma refleksinin kaybolması, dopamin deplesyonu ya da blokajının erken bir bulgusu ise, glabellar refleksin kaybolması da dopaminerjik aşırı duyarlılığın, ya da hiperaktivitesinin bir göstergesidir.

Gözlerin epizodik lateral deviasyonu: Şizofrenlerde konuşmanın kesilmesi ve dikkatin dağılmasıyla birlikte gözlerin her iki yana doğru kısa ve ani lateral

deviasyonu görülür. Saniyeler süren bir zaman içinde gözler sıklıkla yanlara, bazen de aşağıya doğru ani biçimde hareket eder (çoğu kez bir araştırma davranışının göstergesidir). Şizofreni ilerleyip kronik nitelik kazanınca, yanlara doğru olan bu sıçrayıcı baş ve göz hareketleri, her yönü ve alanı tarayan hareketler olmaya başlar. Benzer göz hareketleri kedi ve maymunlarda küçük dozda amfetamin ve apomorfin vermekle de ortaya çıkartılabilir ve nöroleptiklerle ortadan kaldırılabilir. Şizofrenlerdeki bu yanlara doğru göz atmalar ve horizontal plandaki hızlı göz hareketleri kedilerde Ventral tegmental sahaya GABA antagonisti bicuculin enjeksiyonu ile de meydana getirilebilir. Ventral Tegmental saha mezolimbik dopaminerjik yolağın başlagıç sahasıdır. Baş ve gözlerin ters tarafa dönmesi, korteksin 8. alanının, 19. alanın, amigdal ve substantia innominatanın elektriksel olarak uyarılmasıyla meydana getirebilir.

Tedavi edilmemiş akut şizofrenlerde Paroksismal sarkaçvari göz hareketlerine rastlanır. Bunlar epizodik karakterde laterale doğru nistagmoid osilasyonlardır. Baş döndürülmeden yapılan göz hareketinde yetersizlik kronik şizofrenlerde sıklıkla görülen bir bulgudur. Parkinson, mental retarde ve demans hastalarında da görülür.

Konverjans yetersizliği: Şizofrenlerin yaklaşık 1/4'ünde vardır. Post-ensefalitik parkinsonlularda ve psikotik çocuklarda da görülür. Konverjansın normalde ardarda pekçok tekrarda yorulma göstermeden gerçekleşebilmesi gerekir. Konverjans yetersizliğine karar verebilmek için, gözün laterale doğru addiksüyonunu sağlayan göz kaslarının çalışıyor olması gerekir. Konverjans yetersizliği, serebral akuaduktun hemen altında yerleşik okulomotor konverjans merkezinin bozukluğunu ifade eder.

Anizokori: Kraepelin'den bu yana ifade edilen bir bulgu olmakla beraber, hastalarda anizokoriden daha çok, dilate ve ışığa cevabı hafif ölçülerde tembel pupillerden bahsetmek daha doğru olacaktır. Bu durum retino-tektal ve sempatik yolların tutulumuna benzer bir tabloyu yansıtır.

Kaşların kalkıklığı ve alında horizontal çizgiler; gözlerin, aşırı canlılık ifadesidir. Kaşların kalkık olduğu konumda gözler en geniş görme alanına sahiptir. Maymunlarda da amfetamin enjeksiyonlarıyla beraber benzer bir yüz ifadesiyle beraber eksitasyon tablosu görmek mümkündür.

Gözle takip hareketinde de şizofrenlerde bozukluk görülmektedir. Levin ve arkadaşlarının çalışmalarında gözle takip ya da gözle sabit bir noktaya bakma anında, hastalarda sıklıkla gözde sarkaçvari salınmalar başlamakta (nistagmus),

fakat o anda yapılan muayenelerde vestibulo-oküler refleks normal bulunmaktadır.

Nistagmusu başlatan en önemli merkezler olarak vestibüler sinir ve nükleusları sıralanabilir. Vestibüler sinir, göz, gövde ve ekstremite kasları arasında koordinasyon kurararak vücudun dengesini sağlamaya çalışır. Vestibüler sinir ile iç kulaktaki yarım daire kanallarında bulunan ampuller, kristalardaki tüylü hücreler tarafından uyarılır. Bu tüylü hücreler de iç kulaktaki endolenfatik akım tarafından uyarılır. Bu akım kalorik test ile uyarılabilir.

Bu sarkaçvari göz hareketleri iki şekilde meydana gelir. Ya gözün takip hareketi sırasında zaman zaman ortaya çıkıp hareketi bölüp kaybolurlar, ya da bütün hareket süresini kaplarlar.

Normal kişilerde bu bozukluk %8 oranında görülür. Ancak şizofrenlerin %50-80'i hem remisyon hem de alevlenme dönemlerinde bu bulguyu gösterirler. Patolojinin beyin sapının üstünde olduğu düşünülmektedir. Ancak serebellar hastalıklar, entoksikasyon, şaşılık ve hatta normal yaşlanmada da bu belirtinin ortaya çıkabildiği görülmüştür. Wyart, genişlemiş ventriküllerle, göz takibindeki anormallik arasında (şizofrenlerde) pozitif korelasyon kurmuştur. Son yıllarda pek çok araştırmanın konusu olmuş bu bozukluğu biraz daha yakından inceleyelim.

Göz takip hareketlerinde bozulma (Smooth pursuit eye movement disorder , EMD): Son on yıldır psikiyatrik bozukluklarda EMD araştırması yapılmaktadır. İlk kez Holzman (1973) tarafından şizofrenik hastalarda EMD'nin yüksek bir prevalans gösterdiği bildirilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalarda EMD'nin şizofrenlerin kendisinde %50-80, birinci dereceden akrabalarında ise %45 oranında görüldüğü anlaşılınca, bu belirtinin şizofreniye duyarlılığı yansıtıp yansıtmadığı düşünülmeye başlanmıştır. EMD, MSS'nin her türlü hastalığında görülebilir. Psikiyatrik hastalıklarda, şizofreninin yanısıra afektif hastalıklarda da görülür. Afektif hastalıklardaki görülme oranı %30-50'dir. EMD yalnız klinik tanı ile değil ancak tedavi ve semptomlarla da bağlantılı olarak değişiklikler gösterir. Şizofrenik hastalar dikkate alındığında yalnız hastalığın akut devresinde değil, ancak remisyon devrelerinde de EMD görülebilir. Şizofreni yönünden diskordan olan monozigot ikizlerle yapılan çalışmalarda EMD yönünden ikizler arasında yüksek konkordans saptanmıştır. EMD'nin şizofreni için genetik bir belirleyici olabileceği düşünülmektedir.

EMD için tek bir dominant karakterli gen olduğu ve EMD ile şizofreni

arasındaki beraberliğin, yakın genetik orijin taşımalarına ya da ortak bir patolojik temele sahip olmalarına bağlanabileceğine dikkat çekilmiştir (Bartfai 1989). EMD gösteren şizofren hastalar nöropsikolojik testlerde de beceriksizlik göstermektedirler.

Şizofreni, EMD ve nöropsikolojik testlerdeki beceriksizlik birlikte düşünüldüğünde, bu hastalarda frontal kortikal bölgelerde disfonksiyon olması gerektiğini çıkarsayabiliriz. Çünkü şizofrenide hipofrontalite teorisi vardır ve kognitif fonksiyonların da frontal bölgelerden köken aldığı, idare edildiği bilinmektedir. EMD'nin de frontal kökenli olduğunu düşünmemiz için nedenler vardır. Çünkü frontal bölgede göz sahaları vardır. Bu sahaların hayvanlarda seçici olarak gözle takip hareketlerini yönlendirdiği gösterilmiştir. Yine frontal göz sahaları sarkaçvari göz hareketlerinin kontrolünde görevli inhibitör mekanizmaların regüle edilmesinde işlev görmektedirler. Şizofren hastalarda gözle takip sırasında araya giren sarkaçvari hareketler, bu hareketlerin kontrolü sırasında gerekli olan inhibisyon mekanizmasının beyin disfonksiyonu nedeniyle disinhibe olmasına bağlanabilir.

EMD için frontal bölgeden sonra önemli diğer bölge parietal bölgedir. Parietal bölge lezyonlarının insanlarda gözle izleme hareketlerini bozduğu görülmüştür.

Bu konuda yapılmış diğer bazı çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde EMD, şizofrenik hastalardaki frontal ve fronto parietal disfonksiyonun bir göstergesi sayılmalıdır. Bazı yazarlara göre de frontal ve frontoparietal disfonksiyon, en azından bir grup şizofrenik için patognomonik özellik gösterdiğine göre, EMD'nin şizofreni için risk altında bulunan grubu belirlemede önemli bir aracı olacağı öngörülebilir.

Göz takip hareketlerini (smooth pursuit eye movement) tespitte elektrookülogram (EOG) kullanılır.

Genellikle yapılan uygulama şu standartlara uyar. Kayıtta gümüş elektrotlar kullanılır. Her iki gözün dış kontürlerine elektrotlar yerleştirilir. Stimulus, bir osiloskop ekranında sinüzoidal paternde horizontal olarak hareket eden ışık spotudur. Osilasyon periyodu 1.8 saniye, ışığın horizontal olarak gezindiği genişlik 11.7 cm, maksimum hız ise 21.1¡ kadardır.

Denekler ekranda 70 cm uzağa oturtulur. Her biri 52.4 saniye süren 4 uygulama yapılır. Değerlendirme 1 den 5.5'a kadar değişen puanlama ile yapılır. 1 puan çok iyi takibi, 5.5 ise çok zayıf takibi gösterir (Bartfai 1989).

Yatay "S" harfine Bakış Bozukluğu: Yatay S harfine bakışta bozukluk Japon araştırıcılar tarafından gündeme getirilmiştir. Yatay vaziyette duran S harfi şeklindeki bir şekle 15 saniye süreyle bakan şizofren bir hastanın bu şeklin çok sınırlı bir alanına baktığı farkedilmiştir. Buna karşılık normal kişiler şeklin bütün sahalarına bakarak her tarafını incelemeye koyulurlar. Şekil 1'de, böyle bir şeklin normal kişiler ve şizofrenler tarafından nasıl incelendiği görülmektedir.

Bu deney, deneğin, gözünden 1.5 metre uzağa konulmuş bir ekran üzerindeki yatay S harfi şeklindeki şekle 15 saniye boyunca bakması ve bu sırada göz hareketlerinin bir videoteybe kaydedilmesi ile gerçekleştirilir. Yukardaki şekillerde görüldüğü gibi şizofrenlerin bu şekle bakış alanları son derece sınırlıdır. Depresif hastaların bakışında da bir sınırlılık vardır; ancak depresif hastalara "dikkatli bak" uyarısı yapıldığında bakış alanı genişlemektedir. Şizofren hastalara böyle bir uyarının yapılması herhangibir değişiklik yaratmamaktadır.

Amfetamin verilerek yaratılan psikoz hallerinde de şizofrenlerdekine benzer tarzda bir disfonksiyona rastlanmıştır. Şizofrenleri tanımakta bu testin duyarlığının (sensitivity) %73.2, özgünlüğünün (specifity) ise %76.7 olduğu bildirilmiştir.

Bu bozukluğun hangi beyin sahalarıyla ilgisi vardır? Genel olarak sarkaçvari göz hareketlerinin frontal lob, bazal gangliyonlar ve süperiör kollikulus ile ilgisi vardır. Görsel bilgi, temporal lobda seçilir ve analiz edilir. Parietal lobda da şeklin uzamsal pozisyonu, yerleşimi değerlendirilir. Bu işlemlerden sonra görsel bilgi frontal loba gönderilir. Buradan süperior kollikuluse gelir. Süperior kollikulus, kaudat nukleus ve substantia nigranın pars retikülata bölgeleriyle bağlantılıdır. Dolayısıyla eğer bir hasar varsa, bu hasar yalnızca bir bölgenin hasarı olamaz. Hasar yaygın olmalıdır; böyle bir hasarın en azından temporal ve frontal fobları içine alması şarttır.

Bu çalışma zaman zaman şizofreniye benzer semptomlar gösteren bazı epileptik ve parkinson hastalarında da yapılmıştır. Ancak bu hastalarda normallerden daha farklı bir durum görülememiştir.

Şizofren hastalarda, N. trigeminus, N. Facialis'e ilişkin hastalığa özgü herhangi bir bulgu saptamak mümkün değildir.

Vestibüler sistemde bozukluk hastaların bazılarında gösterilirken, diğerlerinde

gösterilememektedir. Claude 1/3 hastada kalorik teste karşı azalmış vestibüler cevap bulmuştur.

En sık uygulanan kalorik test soğuk su kalorik testidir. Uygulamadan önce hastanın kulağında buşon olmamasına dikkat etmelidir. Kulak zarı delikse su yerine soğuk hava da üflenebilir. Testin uygulanması sırasında hasta sırtüstü yatırılır, başı 30¡ kadar kaldırılır ve 3-5 cc buzlu su, eğer cevap alınamazsa 10 dakika kadar sonra 10 cc su dışkulak yoluna akıtılır. Normal durumda suyun verilmesinden 10-20 sn. sonra ters tarafa doğru horizontal nistagmus başlar ve ortalama 60-70 saniye devam eder. Hasta nistagmus yönünde bir vertigo tarifler ve nistagmusun tersi yöne düşebilir.

Normalde olan bu duruma karşılık, eğer nistagmus olmuyor fakat hasta düşüyorsa, vestibüler yollarla okülomotor nükleuslar arasında bağlantıları sağlayan yolaklarda özellikle de medial forebrain bundle'da bozukluk var demektir. Buna karşılık nistagmus oluyor fakat hasta düşmüyorsa, vestibülo-serebellar bağlantılarda bozukluk olduğu düşünülür. VIII. kafa çifti tümörlerinde kalorik teste hiçbir cevap alınamaz.

Argyal de çalıştığı 23 akut şizofren olgunun tümünde kalorik teste azalmış nistagmus vuruşu tespit etmiştir. Vestibüler disfonksiyonlar, hastalığın tipi, süresi ve klinik özellikleriyle bir bağlantı göstermemekle beraber, en yüksek disfonksiyonun, düşünce içeriği yoğun olanlarla apatik hastalarda olduğu gözlenmiştir. Daha yeni çalışmalarda ise cevaplar tam bir nistagmustan daha çok disritmik hareketler gösterdiği şeklindedir. Şizofrenler için bu bulguların ne anlama geldiği henüz bilinmemektedir.

N. Glossofaringeus ve N. Vagus'a ilişkin şizofren hastalarda görülen önemli bozukluk öğürme refleksi ile ilgilidir. İlk çalışmalarda öğürme refleksindeki bozukluk, normal kişilerde %9' a karşı psikiyatrik hastalarda %40 oranında bulunmuştur. Daha yeni çalışmalarda ise normallerde azalmış refleks oranı %27.5 iken, tedavi görmeyen hasta grubunda %31.3 bulunmuştur. Nöroleptiğe bağlı parkinson sendromu olan hastalarda ise oran %50'ye kadar yükselmektedir. Bu durum parkinson hastalarında görülen ve L-Dopa tedavisiyle düzelen yutma güçlüğüne de paralel bir bulgudur. Son bulgularla birlikte genel bir değerlendirme yapıldığında, yutmanın farengeal safhasında dopaminerjik aktivasyonun etkisinin bulunduğu öngörülebilir.

Şizofren hastalarda, N. aksesoryus ve N. hipoglossusa ait patolojik bulgu tespit edilememiştir. Ancak şizofreni tedavisiyle birlikte geç diskinezi gelişmişse o

durumda dil hareketlerinde anormallikler görülebilir.

Motor Bozukluklar:
Motor işlevler,piramidal ekstrapiramidal ve periferal nöromusküler sistemlerin or tak ve güçlü koordinasyonunu gerektirir. Motor sistemin muayenesinde öncelikle kas tonusuna bakmak gerekir. Bazı şizofren hastalarda hipotoni olduğu gözlenirken, katatonik ve nöroleptik malign sendromlularda hipertonisite görülür. Paratoni hali ise spastisite ya da rijiditeye uymayan bir tonus artışını bildirir. Paratonide tonusun artışı istemli görünmekle beraber bilinç dışıdır ve pasif hareketlere karşı bir direnç vardır.

Gegenhalten ise paratoninin özel bir formudur ve frontal lob hastalıkları ile diffüz ensefolopatilerde görülür. İlginç olarak paratoni hali şizofrenlerde de bulunabilir, fakat bunun anlamı bilinmemektedir.

Motor bozuklukların bir kısmı şizofrenlerde görülebilir. Ancak bunlar daha çok "silik nörolojik bulgular" dır. O nedenle ayrı başlık altında incelenecektir.

Silik Nörolojik Bulgular:
Geleneksel olarak nörolojik belirti (sign), "organizmadaki bir hastalık ya da bozulmuş fonksiyona işaret eden objektif bulgu"olarak tariflenir. Belirti, az çok tanımlanabilir ve gösterilebilir bir nitelikte iken; semptom, subjektif bir karakter gösterir. Bunlardan başka bir de silik (soft), minör, müphem (equivocal) ya da (nonfocal) nörolojik bulgular olarak isimlendirilen belirtiler vardır. Bunlar klasik nörolojik belirtilerden farklı olarak bir kez ortaya çıkıp kaybolabilirler, ısrarlı ve devamlı değildirler. Zamanla ortadan kaybolurlar, ya da yeniden çıkarlar. Altta nörolojik anlamda bir patolojiye işaret etmezler. Aslında silik nörolojik bulguların herbir eş ismi, belirtilerin farklı bir özelliğine işaret eder. Örneğin müphem terimi, belirtilerin belli belirsiz tarzda ortaya çıkışlarını, nonfocal terimi patognomonik anlamda bir lokalizasyon göstermediklerine işaret eder.

Silik nörolojik bulgularla ilgili tartışmalar yaklaşık yüz yıldır devam etmektedir. Bu bulgular sıklıkla minimal beyin disfonksiyonu (MBD) olan çocuklarda gösterilmiştir. Değişik araştırıcılar MBD'si olan çocuklarda 100'e yakın silik nörolojik bulgu tariflemişlerdir. Farklı şekillerde guruplandırılabilen bu bulguların aşağıda bir Tupper (1986) sınıflandırması verilmiştir.

Silik Nörolojik Bulgular

Gelişimsel Silik Bulgular

- Kalemi yakalamakta güçlük
- Bir topu tutmakta becerisizlik
- Gelişme devreleri (yürüme, dikilme, konuşma)nde gecikme
- İlkel reflekslerin kaybolmasında gecikme
- Motor davranışta becerisizlikler
- Postür ve yürüme güçlükleri
- El, kol hareketlerinde, yürümede yavaşlama (başparmağı diğer parmaklarla ardarda birleştirip ayırmada güçlük, ya da yavaşlama)
- Konuşmada, artikülasyonda güçlükler
- Eş hareketlerde (ayna hareketi) bozulmalar
- Oyuncak blokları üstüste dizmekte güçlük.

Anormal Silik Nörolojik Bulgular

- Astergnozis
- Eş hareketlerde asimetri
- İşitsel- görsel entegrasyon güçlükleri
- Koreiform hareketler
- Yaygın EEG anormallikleri
- Dizartri
- Disgrafestezi (Ucu künt bir cisimle cilt üzerine yazılan sayıları tanıma güçlüğü)
- Hipokinezi
- Labil afekt
- Motor hareketin devamlılığında bozulma
- Nistagmus, oromotor apraksi, aktif çene refleksi
- Patolojik refleks
- Postür ve yürüme anormallikleri
- Yürürken ellerin belli bir postürü alması
- Refleks asimetrisi
- Reflekslerde artma ya da azalma
- Koordinasyon güçlüğü
- Artmış ya da azalmış tonus
- Tremor
- Kelime bulma güçlüğü

Yukarıda bahsedilen silik nörolojik bulgular daha çok motor karakterlidir. Dikkat edilirse motor belirtilerin arasında bir de yaygın EEG anormalliklerinden bahsedilmektedir. Bu da elektrofizyolojik karakterli silik bulgulardandır.

EEG anormalliği nonspesifik karakterde olabilir. Bazı yazarlar EEG bulgularını silik nörolojik bulguların arasına almak istemezler. Bir kısım yazar da bu bulguları üç gruba ayırır: a) Bulguların bir kısmı gelişmenin gecikmesi ile ilgilidir ve zamanla kaybolurlar. b) Bir kısım bulgu MSS'de patolojk derecede bir bozukluğun değil, fakat minör bazı bozuklukların göstergesidir. c) Bazı bulgula rda nörolojik hastalıkların dışındaki bazı bozukluklar (metabolik bozukluk gibi) ın göstergesidir.

Tekrar EEG'deki silik nörolojik bulgulara dönelim. Bu elektrofizyolojik bulgular nonspesifiktir. Daha çok nörofizyolojik bir immatürüteye işaret ederler. Örneğin prematür doğmuş bir bebekte EEG'de, azalmış aktivite, uzamış sessiz periyodlar, iki hemisfer arasında asenkronitenin artışı, uyku devrelerinin gecikmesi görülebilir. Yeni doğanda birkaç ay boyunca delta aktivitesi ve sporadik biçimde keskin dalgalar görülebilir. Ayrıca uykunun başlangıç dönemlerinde ortaya çıkan aktif uykunun uzun sürmesi, uyku siklusunun kaybolması, uyku iğciklerinin geç ortaya çıkması, ya da geç senkronize olması EEG'deki silik bulgular olarak gösterilir.

Çocuklarda 8 yaşına kadar, saniyede 8'in altındaki zemin aktivitesi, artmış frontal-santral teta ve artmış oksibital yavaş dalga aktivitesi, devamlı hipnogojik hipersenkronite ya da uykuda hızlı beta aktivitesi, EEG silik bulguları olarak görülür.

Adolesan çağda spayk ve geçici yavaş dalga aktivitesi silik bulgu olarak görünür. Erişkin kişilerde ise, zemin aktivitesi olarak alfa değil de tetanın görülmesi, frontal bölgelerde tekrarlayıcı deltanın görülmesi silik nörolojik bulgudur.

Silik nörolojik bulguların nöropatolojik karşılıkları varmıdır? Varsa bu karşılıklar neler olabilir? MSS'de masif lezyonlar genel olarak önemli fonksiyon kayıplarına neden olurlar. Buna karşılık küçük, nokta lezyonlar (small bites) fonksiyon kaybı yaratmayan hafif belirti ve semptomlara neden olurlar. Şüphesiz bu durumun lokalizasyonla da ilgili olduğunu unutuyor değiliz. [(Kapsüla interna örneğinde olduğu gibi) Kapsüla internada küçük bir lezyon büyük bir defekte neden olur]. Ancak genel olarak küçük lezyonların latent, klinik olarak sessiz, minör (silik) nörolojik bulgular yarattığını söyleyebiliriz.

MSS'de bir hasar oluştuğunda, lezyonun merkezindeki bölgeye uyan fonksiyonlarda en ileri boyutta ve irreversibl bir kayıp olur. Lezyonun çevresinde ise akut dönemde ödem ve enflamasyon oluşur. Buna bağlı olarak bu

bölgelere uyan fonksiyonlarda geçici kayıp oluşur. Ödem kalkınca fonksiyon da geri döner. Çok küçük lezyonlarda ise, çoğu kez, klinik olarak gösterilebilir bir kayıp söz konusu değildir. MSS'de majör ya da minör nitelikte bir kayba neden olabilen neden de aşağı yukarı bellidir. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz: Hipoksi, vasküler nedenler, enfeksiyon, fizik travma ve konjenital malformasyonlar.

Hipoksi yenidoğanda sık karşılaşılan durumlardan birisidir. Subakut formda bir beyin hasarı sessiz kalabileceği gibi, doğumdan aylar sonra nörolojik belirti gösterebilir. Bazal gangliyon bölgesindeki bir hipoksik hasar diskinezi ve atetoza neden olabileceği gibi silik nörolojik bulgular da yaratabilir.

Fötüsün ya da yenidoğanın şiddetli hipoksiye maruz kalması, 4 majör klinik tabloya neden olabilir. Epilepsi, mental reterdasyon, serebral palsi ve organik bir psikopatoloji. Şiddetli hipoksi MSS'de derin ya da kortikal bir hasar meydana getirir. Buna karşılık minimal hipoksik lezyonlar derin serebral yapılarda meydana gelirse, prematüre bir yenidoğanla karşılaşılabilir ve yeni doğanda küçük nekroz odakları oluşabilir.

Silik nörolojik bulguların bazı skalalar yardımıyla derecelendirilmesi ve standardizasyonu da sağlanmaya çalışılmıştır. İlk çalışma 1973 de, Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH) den Close'dan gelmiştir. Close "Silik Nörolojik Bulgular için Fiziksel ve Nörolojik Değerlendirme " (PANESS) adıyla ölçek yayınlamıştır. Daha sonrada Levine "Çocuklar İçin Erken Değerlendirme Ölçeği" (PEEX) adıyla bir ölçek yayınlamıştır. Bunlardan PANESS 43 itemden oluşur. Bir kısmı motor hareketleri, bir kısmı stereognozisi, grafesteziyi ve başka bir kısmı da tekrarlayıcı hareketleri değerlendirir.

PEEX'de ise 7 bölüm vardır: Minör nörolojik değerlendirme, görsel-uzamsal oryantasyon, işitsel-lisan fonksiyonları, ince ve gros motor fonksiyon, hafıza ve diğer fonksiyonlar. PEEX'den başka çocuklar için başka bazı Silik Nörolojik Bulgu skalaları geliştirilmiştir. Bölümün sonunda EKLER kısmında bu skalaların bir kısmı verilmiştir. Ayrıca Nörolojik Değerlendirme Skalası da (NES) Bölüm III B'nin sonundaki EKLER kısmında verilmiştir.

Bir kısım şizofrende, hem kendilerinde hem de ailelerinde bu bulguların bulunduğu bilinmektedir (Fish 1977, Şener 1988). Ancak bazı çalışmalarda görülen belirtilerin nöroleptik tedavisinden kaynaklandığı da bildirilmiştir. Hastaların bir kısmında bu belirtiler tedavi ile ortaya çıksa bile, bir grup hastada

bu bulguların primer olarak varlığı ve normal populasyondan daha yüksek oranda bulunuşu gerçektir.

Belirtilerin hiçbirisi MSS'de lokalize edilebilen belirtiler değildir. Şizofren hastalar ortalama olarak 4-5 arasında nörolojik belirti gösterirler. Değişik çalışmalarda şizofrenlerin %29-80 'ni bu belirtileri göstermektedir. Önemli bir bulgu da silik belirtilerin hastaların sosyopati skorları ile yüksek korelasyon içinde olmasıdır. Ancak değişik araştırmalarda, şu tip hastalarda daha sık görüldükleri bildirilmiştir: Kronik, geniş ventriküllü (BBT de) düşük IQ'lü, düşük doğum ağırlıklı, perinatal enfeksiyon ya da hipoksisi olanlar ve intrauterin hasarı olanlar.

Bellak, bu grup hastaların nörolojik hasarlı bir alt grup olarak ele alınmasının daha uygun olacağını ve bunların minimal beyin disfonksiyonu olan kişilere yakın bir grup olduğunu bildirmiştir.

Bu hastaların lezyone beyin bölgelerinin bazal gangliyonlarla, frontal korteks olabileceği de söylenmektedir.

Manyerizm, Stereotipi ve tikler:
Şizofrenlerde en sık rastlanan hareket bozukluklarındandır. Stereotipik hareketler sıklıkla ayak vurmak, el çırpmak, yatakta sallanmak gibi hereketlerdir. Dudakların ileriye doğru uzatılması da (Snout spasm) stereotipiik bir hareket olarak sayılabilir. Katonik hastaların 1/4 oranında stereotipi, 1/7 oranında da manyerizm gösterdikleri bildirilmişken,tüm şizofrenlerin gösterdikleri hareket bozukluklarının oranı %70 tir.

Katatoni
Yalnızca şizofreninin bir alt grubuna özgün bir hareket bozukluğu değildir. Von Economo ensefaliti, ile bazal gangliyonları ve orta beyni tutan öteki viral enfeksiyonlar bir manik depresif hastalıkta da görülebilir. Bilateral bazal gangliyon lezyonlarıyla ortaya çıkarılabileceği gibi amfetamin, bulbokapnin ve endorfinlerle de oluşturulabilir. Katatonik şizofrenlerde bazal gangliyon lezyonları ön plandadır ve bu durum yukarıda söylenenlerle uygunluk gösterir.

Otomatik itaat ve negativizm:
Şizofrenlerin önemli hareket bozukluklarındandır. Balmumu yumuşaklığı, katalepsi, ekolali, ekopraksi ve "mitgehen" otomatik itaat davranışları bu grup davranışlardandır. Bu noktada balmumu yumuşaklığı ve katalepsinin ayrımı önemlidir. İlkinde pasif harekete karşı hafif bir direnç vardır. İkincisinde ise

böyle bir direnç söz konusu değildir. "Mitgehen" da vücudun bir kısmı hafif bir kuvvetle istenen yöne hareket ettirilebilir.

Otomatik itaat ve negativistik davranışların anatomik temeli kesin bilinmemekle beraber bazal gangliyonlar suçlanmaktadır.

Şizofrenik hastaların nörolojik yönden ayrıntılı incelenmesi, belki de belli bir süre sonra yukarıda anılan belirtileri gösteren bir alt grubun daha belirlenmesine neden olacaktır. Ancak bu çalışmaların şizofreni tablosu ortaya çıkar çıkmaz yapılmasında ve nöroleptiklerin etkisinin böylece elimine edilmesinde yarar vardır. Çünkü nöroleptikler nörotoksik etkileri aracılığı ile benzer bulgular yaratabilirler.

Kaynaklar:

1. Angyal A., Blackman N., Arch. Neurol Psychiatry 44, 611, 1940
2. Bellak L., Schizophr. Bull. 5. 480 1979.
3. Chaika E, Brain and Language 1, 257-276, 1974.
4. Chaika E., Brain Long. 4. 464. 1977
5. Claude H., Baruk H., Aurbey M. Rev. Neurol. 1. 976 1927.
6. Close J. Seored Neurologic examination. Psychopharmacology Bulletin: Special Issue Pharmacotherapy of Chidren (1973) 142-148.
7. Fish B., Arch . Gen Psychiatry 34 : 1297. 1977.
8. Kornetsky C. : Psychopharmacologia 8. 99 1972.
9. Levin S., Jones A., Stark L. et al, Arch. Gen. Psychiatry.17. 1277 1982.
10. Levy D. L., Holtzman P. S., Proctor L. R., Arch . Gen Psychiatry 35, 972. 1981.
11. Mesulam MM., J. Psychiatr. Res. 14. 249, 1978.
12. Morice RD, ıngram JCL, Australian and New Zeland Journal of Psychiatry. 16, 11- 21, 1982.
13. Stevens J.R., Bigelow D., Denney J., et al : Arch. Gen Psychiatry 36, 251-262, 1979.
14. Şener A.İ., Çakmak D., Abay E. ve ark : Şizofren hastaların kendilerinde ve ailelerinde silik nörolojik Bulgular XXIV. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler kongresi 1988 Ankara.
15. Thomas P, King K, Fraser WI ve ark. Br. Journal of Psychiatry 156, 204-210. 1990.
16. Tupper DE, Neuropsychological screening and soft signs. İçinde Child Neuropsychology Vol 2 Clinical practice. Obrzut JE, Orlando FL. (Eds) Academic Press pp. 139-186, 1986.

Ekler

Silik Bulguların Fiziksel ve Nörolojik değerlendirilmesi

Silik Nörolojik Bulgular için Fiziksel ve Nörolojik Değerlendirme ölçeği (PANESS)
Bir duvarı silik bir materyalle kaplanmış (optikokinezi testi için) bir odada, iki sandalye ve masadan başka bir eşyanın bulunmaması önerilir.

Gerekli materyal: 1) Standart çizgili 8.5X11 inç büyüklüğünde bir yazı tableti 2) 3-4 tane sert ve yumuşak uçl u kurşunkalem 3) Tükenmez kalem 4) Küçük sesler çıkartmaya yarayan, elde tıkır tıkır diye ses çıkartan bir alet 5) Kronometre 6) İki nokta ayırımında kullanılan bir alet veya iki toplu iğne 7) Bir zil 8) Bir araba anahtarı 9) Nikel para 10) Küçük bir kutu

A Bölümü
1) Parmak-Burun testi
" Senin bir parmağını burnuna dokundurmanı istiyorum. Kolun böyle açıkta dursun"
"Evet şimdi böyle başla, benimki gibi yap "
(Kol lateraldedir. El, işaret parmağı hariç gevşek bir yumruk biçiminde kapatılmıştır)

Değerlendirme:
1. Büyük oranda başarılıdır. Genel olarak hatasız tamamlar.
2. Bir yavaşlık vardır. Parmak sıçrayıcı biçimde buruna ulaşmaya çalışır. Hedefini bulamayabilir. Daha sonra düzeltir. (Eğer 10 saniye geçtiği halde hala teste başlamamışsa test yeniden izah edilir).
3. 2 de olduğu gibidir. Ancak tekrar tekrar gösterildikten, izah edildikten sonra yapabilir.
4. 3'de olduğu gibidir. Ancak parmak burunda hedefe varamaz ve düzeltme yapılmaz.
2) Diğer elle parmak burun testi
"Şimdi diğer elinle"
(Tekrar izah edilip gösterilir)
Değerlendirme 1'deki gibidir.
3) Gözler kapalı, parmak burun testi
"Şimdi gözlerini kapa ve tekrarla"
(izaha gerek yoktur) Test No 1'deki gibi değerlendirilir.
4) Gözler kapalı, parmak burun testi

"Gözlerini kapa ve bunu diğer elinle yap"
(İzaha gerek yok)
Test No:1 deki gibi değerlendirilir.
5) Diz-topuk
"Topuğunu, diğer bacağının üzerinde böyle yukarı kadar getir"
(Topuğun tam patella altına dokunmasını gösterin)
Test No :1 deki gibi değerlendirin. Herhangi bir ayak kullanılabilir.
6) Karşı diz-topuk
"Şimdi diğer topuğunla yap"
(Tekrar gösterin)
Test No1'e göre değerlendirin
7) Diz-topuk gözler kapalı
"Şimdi gözlerini kapa ve bu sonuncusunu tekrar yap"
Test No1'e göre değerlendirin
8) Karşı taraf diz topuk
Gözler kapalı
"Şimdi gözlerinizi kapatın, diğer topuğunuzla yapmayı deneyin"
(Göstermeye gerek yok)
Test No 1 gibi değerlendirin
1-9 nolu sorular için çocuğun masaya dönmesi söylenir. Sağ üst köşesine tarih yazılan bir kağıt çocuğun önüne konur. Kağıdın çocuğun önüne fikse olabilmesi için, selloteyp ya da yapıştırıcı kullanılabilir. Daha sonra çocuğa bir kurşunkalem verilir ve sol üste adını yazması istenir. Çocuğun performansı ne kadar kötü olursa olsun, çocuğa güzel yaptığı söylenmelidir.

Çocuğun çizimi için kişi, çocuğun elinin proksimal distal ve lateral kenarlarının 1.5 inch. dışında sınır çizgileri olan bir çerçeve hayal etmesine çalışmalıdır. Tüm sayı ve şekiller avuç içine yazılmalıdır. Böylece çocuk okurken bunlara bakabilecektir. Tüm şekiller tükenmez kalemin yazmayan ucu ile çizilecektir. "şimdi yüzünü tavana çevir ve gözlerini kapa" Çocuğun görmediğinden emin olunmalıdır. Bu söylendikten sonra çocuğun avucunu kendi elinize alıp yavaşça (yaklaşık 3 sn) ve yumuşak bir şekilde bir sayı veya şekil çiziniz. Şeklin ya da sayının tabanı tenar ve hipotenar bölgelere gelmelidir. Daha sonra çocuğa "Gözlerini aç ve şekli kağıda çiz"denir. Çocuk bunu anlayana kadar her iki elle birkaç kez pratik yapılır. Asıl muayene bundan sonra başlatılır.
Çocuğa "Gözlerin kapalıyken ellerine çizdiklerimi kağıda çiz. Başka bir sayı ya da daire, kare gibi şekiller çizebilirim"
9-16 Grafestezi
"Şimdi yüzünü yukarı çevir ve ben çizerken gözlerini kapa. İşte bu. Şimdi gözlerini aç bakalım çizebilecekmisin ?"

(Bu sözler hepsinden önce tekrarlanır)

9. Bir kare çiz - sağ el	13. Bir x çiz- sağ el
10. Bir x çiz - sol el	14. Bir 3 çiz - sol el
11. Bir daire çiz - sağ el	15. Bir daire çiz - sağ el
12. Bir kare çiz - sol el	16. bir 3 çiz - sol el

İlk denemeden sonra çocuk başarısız ise; "Bu iyi, kapa gözlerini bir kez daha tekrarlıyayım" deyin. İkinci seferden sonra çocuk hala şekli çizemiyorsa, pedi masanın üzerinden arkasına çizilenler görülecek şekilde kaldırın. "Benim çizdiğimi bulabilir misin ? Güzel, çiz onu " deyip pedin arkasındaki örneği görürken şekli çizmesine izin verin.

Skor :

1. Çocuk şekli ilk denemeden sonra doğru yaparsa,
2. Eğer çocuk ikinci örnekten sonra başarılı olursa,
3. Pedin üzerine çizilenlerden figür seçebilirse,
4. İki örnek ve ped üzerindeki figürün gösterilmesinden sonra başarısız ise.

17-20 arası sorular stereognosiyi içerir. Hastanın ellerine değişik nesneler verilir, ancak aynı nesne bilateral verilmez. (17.Bozuk para: sağ el; 18. Yüzük: Sol el, 19. Toplu iğne : Sağ el 20. Anahtar : sol el) Test ve skor metodu aşağıdaki tanımlama ile benzerdir. Çocuğun yüzü, gözleri kapalıyken tavana çevrilir. Nesne kutusu masa altında, görülmeyecek şekilde saklanır. Her nesne çocuğun elinde yaklaşık 5 sn. bırakılır, "şimdi onu geri ver. Bakmadan ne olduğunu söyle denir. Çocuk nesneyi tanıyamazsa "Tekrar hisset, ne olabilir ?" diyerek tekrar nesne çocuğun eline verilir. 5 sn. sonra alınır ve kutuya diğer nesnelerin arasına konur. Çocuk yine ne olduğunu söyleyemezse, kutu gösterilir "Buradan o nesneyi alabilir misin?" denir.

Skor :

1. Çocuk ilk denemede nesneyi bilirse,
2. İkinci kez eline verdikten sonra bilirse,
3. Gördükten sonra başarılı ise,
4. Kutudan nesneyi bulmayı beceremezse,

B. 21-29 nolu sorular

Burada, test için yere düz bir çizgi yapıştırılır. Herhangi bir şekilde hastanın ayağı çizgiye değdiği sürece, hasta başarısız sayılmaz.

21. Parmak ucunda yürüme

"Bu çizginin sonuna kadar parmak uçlarınızda yürüyün"

(Kollar doğal sallanarak, dikkatli bir şekilde parmak uçlarında yürüyerek, hareket gösterilir).

"Çizgi üzerinde durduğunuzdan emin olun"

Muayene eden kişi çizginin sonunda bekler. Bunun iki amacı vardır: Bir, çocuğu düşmeye karşı korumak için yakında olur; ikincisi, dönüş yolu için bir sonraki demonstrasyonu yapabilir. Çocuğun her çizgiden çıkması, ya da topuğunu yere değdirmesi için bir hata sayımı yapılır. Bu sıradaki sayım 0, 1, 2, 3 gibi skorlanır. Daha fazla hata olsa da skor "3" olarak alınır.
22. Topuk yürüyüşü
"Şimdi, böyle topukların üzerinde geri dön" (Kollar yanda, çizgi üzerinde topukla yürüyün).

Skor:
Test No : 21 deki metot kullanılır.
23. Tek ayak üzerinde sıçramak
"Çizgi dışına çıkmadan çiginin sonuna kadar tek ayak üzerinde sıçrayabilir misiniz ? Diğer ayağını yere koymamaya çalış"
(Çizgide bir sıçrama gösterin)
Muayene eden yine çizginin sonunda kalmalıdır.

Skor:
Çocuk çizgiden çıkarsa, ya da havadaki ayak yere değerse hata olur.
24. Diğer ayakta sıçramak
"Şimdi diğer ayak üzerinde sıçrayarak dön"
(Bu gösterilir)
Test No 23 gibi skorlanır.
25. İleri doğru "aldım-verdim" yürüyüşü.
"Şimdi topuğunu tam ayak başparmağının önüne koyduğuna emin olarak ve çizgide kalarak sonuna kadar yürü"
(Çizgide topuk-parmak yürüyüşünü gösterin ve çizgi sonunda kalın)
Topuğu başparmak ucuna yerleştirmemek ya da çizgiden çıkmak hatadır.
26. Geriye "aldım-verdim"yürüyüşü.
"Şimdi aynısını geri yönde yap"
(Gösterilir) Test no 25. gibi değerlendirilir.
Test No 27, 28 ve 29'da çocuk elleri dizlerinde olacak şekilde masa kenarına oturtulur. Esas sayma başlamadan önce 3 açık örnek verilir.
Örnekler, her zaman, tamamen aynı şekilde verilmelidir. Test dominant taraf üzerine uygulanır. Sağ elini kullanan bir çocukta sağ yanak- sağ el görevlendirilir. Tekrar çocuğun yüzü yukarı çevrilir. Gözleri sıkıca kapatılır.
27. Yüz-el testi
"Aynı anda eline ve yüzüne bu pamuk parçasını sürteceğim"
(İnce birer tutam pamuk her iki ele alınır, çocuğun elinin sırtına ve yanağına, eş zamanlı olarak mümkün olduğu kadar aynı basınçla yumuşakça sürtülür)

"Bunu hissettin mi ?"
"Şimdi sadece yüzüne sürteceğim"
(Bu uygulanır)
Esas teste başlanır-
"Şimdi bunu birkaç defa daha yapacağım ve her seferinde ne yaptığımı söylemeni isteyeceğim"
(Önce sadece el, ikinci olarak sadece yüz, üçüncü olarak yüz-el birlikte, her seferinde "şimdi ne yaptım ?" diye sorarak)

Skor:
Eğer çocuk hiç birinde yanılmazsa "0", bir kez yanılırsa "1", en fazla hata "3" şeklinde puanlanır.
28. Yüz-gürültü testi
Bu benzer bir testtir. Fakat bunda yüze pamuk sürtülürken, aynı zamanda, aynı taraf kulağına bir kriket oyuncağı ile gürültü uygulanır. Tekrar üç örnek verilir. İlkinde sadece ses, ikincide ses ve sürtünme, üçüncüde sadece sürtünmesiz ses uygulanır. Her örnekte kriket oyuncağının sesinin uygulandığına dikkat edin.
Esas teste başlayın -
(İlk olarak, kriketten "klik" sesi çıkartılır ve aynı zamanda yüze pamuk parçası sürtülür)
"Ne yaptığımı bana söyleyebilir misin?"
(İkinci olarak, kriketten "klik" sesi çıkartılır, fakat pamuk sürtülmez).
"Ne yaptığımı söyleyebilir misin ?"
(Üçüncü olarak kriketten "klik" sesi çıkartılır ve tekrar pamuk yüze sürtülür)
"Ne yaptığımı söyleyebilir misin "

Skor:
Test No 27'deki gibi, hatalar sayılır, çocuk hiçbirini kaçırmazsa '0", bir örneği kaçırırsa "1", 2 örneği kaçırırsa "2", üçünü kaçırırsa "3" olarak puanlanır.
29. İki-nokta diskriminasyonu
Tekrar, küçük parmağın dorsal yüzündeki iki-nokta (1 cm.lik) ayrımı için, üç örnek verilir.
"Görüyorsun, sana bir tek noktada dokunuyorum"
(Tek bir noktaya dokunulur)
"Şimdi senin üzerinde iki noktaya dokundum. Bunu söyleyebilir miydin?"
(iki noktaya dokunulur.)
"Şimdi sadece tek nokta, tekrar"
(Tek noktaya dokunulur)
Esas teste başlayın -
"Şimdi ne yaptım ?" (İki noktaya dokunarak)

"Şimdi ne yaptım ?" (Bir noktaya dokunarak)
"Şimdi ne yaptım ?" (İki noktaya dokunarak)
Skor : Test No 27-28 deki gibidir. 0-3 arası uygun puanlama yapılır.

C. 30-36 Nolu sorular :
Bu test için bir kronometre ve çocuğun performansının kesin zamanlaması gerekmektedir. Çocuk testin tam ne zaman başladığını bilmelidir. Muayene eden kişi "dur" diyene kadar devam edeceğini de bilmelidir. Skorlama amacıyla; eğer çocuk problem üzerinde 20 sn veya fazlasını harcarsa "1" puan, 15-19 sn arası "23 puan, 10-14 sn arası "3" puan ve 0-9 arası "4" puan verilir. Testin başlangıcında çocuğa "şimdi sana bazı şeyler yapmanı söyleyeceğim; ben "başla" demeden başlamamalısın, anladın mı ? Ben "dur"diyene kadar da yapmaya devam edeceksin"
30. Dilin dışarı çıkartılması
"Seyret beni" (muayene eden kişi 3-4 sn. için dilini dışarı çıkarır)
"Ne yaptığımı gördün mü? Tamam, şimdi sana başla deyince başla ve bunu yapmaya "dur" deyinceye kadar devam et" "Hazır-başla".
31. Kollar uzatılır
"Dur" diyene kadar, kollarını böyle önünde tut"
(Avuç içleri aşağıda olacak şekilde, kollar tam öne doğru uzatılır).
"Nasıl yaptığımı görebildin mi ? Başlamaya hazır mısın ? Tamam-Başla"
Bu testte kayma, skorlamanın zamanlamalı özelliğini değiştirmez.
32. Gözler kapalı
"Bak gözlerimi nasıl sıkı kapatıyorum"
(gözlerinizi çok sıkı kapatın)
"Şimdi, ben söyleyince, bunu sen yap. Hazır - başla"
33. Tek ayak üzerinde durmak
"Şimdi tek ayak üzerinde kıpırdamadan duracağım"
(Kollar doğal olarak yanlarda sallanacak şekilde, herhangi bir ayak üzerinde dur)
"Hangi ayak üzerinde durduğun önemli değil. Nasıl yaptığımı gördün mü ? Hazır mısın ? Başla !"
(Göstermeye gerek yoktur)
35. Romberg
"Şimdi, böyle, her iki ayağının üzerinde ayakta dur, ama gözlerini kapalı tut"
(Muayene eden kişi, çocuğun önünde, her iki ayağı üzerinde, dik bir şekilde, elleri yanda ve gözleri kapalı olarak durur).
"Bunu yapmaya hazırmısın ?"
"Tamam, başla"
36. Aldım-verdim duruşu ile Romberg

"Şimdi topuğunu, öbür ayağınının başparmağının tam önüne gelecek şekilde yerleştir ve ben "dur" diyene kadar gözlerin kapalı ayakta dur. Herhangi bir ayağın önde olabilir".
(Gözler kapalı, kollar yandayken, aldım-verdim duruşunu gösterin).
D. 37-43. sorular
Bu testte muayene eden kişi, 4:2'lik ritm'in tam ne olduğunu bilmelidir. Bu ritmi olması gerekenden daha hızlı yapmaya genel bir eğilim vardır. Muayene eden kişi bir 4:2 lik ritm örneği dinleyerek, kendi ritm hissini geliştirmelidir. Bu, saatle ya da metronom ile olabilir. Tipik alarm ya da kol saatleri 4:2 lik ritm ile çalışmaktadır.
Her test beş saniye sürer. Çocuk masaya, yüzü koyu renkli fondaki duvara doğru olacak şekilde oturtulur. Muayene eden kişinin gösterdikleri hareketler açık, hatta abartılı olmalıdır. 37.35. 41. ve 43 nolu sorularda çocuğun çalışması için 3-4 sn izin verilir. Algılama eksikliği gibi puan kırılması gereken hata görülürse, bu çocuğa bildirilmelidir. Başlangıçta, vücudun hareket etmesi istenilen bölge dışında hareket etmemesi gerektiği söylenir.
Ellerdeki gereksiz hareketler, çekilmeler. seğirmeler, yüzün ekşimesi, dilin çıkarılması vs. fazladan yapılan hareketlerdir. Kontralateral rijidite bu fazladan gelen hareketlerden sayılmaz. Zamanlama açısından tüm bu işlemlere başlamadan önce kesin bir işaret verilmesi gereklidir.
37. Parmak vurmak.
"Şimdi, sadece bu parmağımı hangi hızda vurduğumu seyret. Diğer kolumu aşağı yana nasıl bıraktığıma dikkat et"
(Dik oturarak, parmak vuruşu gösterilir. Bu parmağın hareketidir, el hareketi yoktur).
"Görüyorsun, sadece parmağımı hareket ettiriyorum. El ya da kol hareketi değil. Başlamadan, bunu hızlı bir şekilde çalışmak istermisin ?"
Bu noktada çocuk çok yavaşsa, "Biraz hızlan" denir ve biraz daha çalışmasına izin verilir.
"Bu iyi görünüyor. Şimdi hazır mısın ? Tamam, Başla !".

Skor:
Muayene eden kişi bir kezde üç şeyi puanlar. Bunu başarabilmek için kişinin çalışması ve konuya yakın olması gerekmektedir. İlk skorlama tipinde, beş saniyelik süredeki vuruş adeti sayılır. Çocuğa başlangıçta, uygun vuruş hızı gösterilmelidir. Uygun pozisyondaki vuruş sayısı skorlanır. Aynı zamanda hareketler akılda tutulur. Bunların sayısı ayrı bir skoru temsil eder.
"Kalite" 1-4 arası skorlanır. Muayene eden performansı değerlendirerek uygun sayıyı tespit eder. Çocuk başlangıçtan daha hızlı ya da yavaş bir hızla vuruşu tamamlarsa puan kesilmemelidir. Eğer çocuk ritmde böyle bir değişiklik

yaparsa,kalite açısından "1" olarak puanlanır. Hata iki kez olursa "2", üç kez ise "3", 4 ise tam aritmik bir performansı gösterir.
38. Parmak vurmak-Diğer el.
"Şimdi bunu diğer elle yapıyoruz; neden bunu sen de çalışmıyosun ?"
(Tekrar göstermeye gerek yoktur)
"Bu güzel. Hazırmısın ? Başla !" Test No:37 gibi skorlanır.
39. Ayak vurmak.
"Şimdi nasıl oturduğumu ve ayağımı bu hızda nasıl vurduğumu seyret. Bunu biraz çalışmak ister misin ? "
(Söylenen gösterilir. Topuk yerdedir. Dizin ekstansiyonu ya da ayağın açısı bu işi güçleştirir).
" Bu güzel. Hazır, Başla !" Test No 37. gibi skorlanır.
40. Ayak vurmak-Öbür ayak.
"Şimdi bunu diğer ayakla yapalım; biraz çalışabilir misin "
(Tekrar göstermeye gerek yok) Test No 37 gibi skorlanır.

41. Parmak-ayak senkronizasyonu.
"Şimdi, parmak ve ayağı aynı zamanda deneyeceğiz. Ayrı ayrı yaptığımızda, aynı hızla vurmalısın. Nasıl yaptığımı izle."
" Bunu çalışmak ister misin ?" " Bu güzel. Başlamaya hazır olduğunu düşünüyor musun ? Tamam, başla !'"
(Muayene eden, dikkatlice aynı zamanda, uygun hızda parmak ve ayak vuruşunu gösterir. Sağ el-sağ ayak, sol el-sol ayakla eşleştirilir).

Skor:
Vuruş sayma ve fazladan gelen hareket saymanın skorlanması, bir önceki örnekler gibidir. Fakat kalite skorlamasında, çocuğun senkronize vuruştan kaç kez ayrıldığı kaydedilir. Bunun komplikasyonu, çocuğun baştan itibaren asenkronize olmasıdır. Asenkronik zaman miktarına göre kalite puanlanır. Kalite skorunun "1" olması iyi senkronize (tüm testte) demektir. Eğer çocuk testin bir bölümünde senkronize değilse, total test zamanı üçe ayrılır: Üçte biri asenkronize ise "2", üçte ikisi asenkronize ise "3", gross asenkronite de "4" olarak puanlanır.
42. Senkronize parmak-ayak vuruşu-karşı taraf.
"Şimdi, diğer taraf ayak ve parmağını vurmanı istiyorum. Bunu çalışır mısın? Tamam, başla !"
Test No 41 gibi değerlendirilir.
(Göstermeye gerek yoktur).
43. İp testi
Bu, hızlı ve yavaş komponenti olan bir optokinetik testtir. Muayene eden kişinin

elindeki bir nesne çocuğun bakışlarını sabitleştirdiği bir hedef noktası olur. Parmaktaki yüzük, ya da parmaklar arasındaki tebeşir parçası olabilir. Koyu renkli fon üzerinde, yaklaşık 2 ft.lik bir hareket yapılır. El vücuttan hızla uzaklaştırılır, ve yana yavaşça geri döndürülür. Bu çocukta 2ft. uzakta, önce sağ, sonra sol elle yapılır. Muayene eden kişi, elinin tam çocuğun yüzü karşısına gelmesi için, sağa sola adım atar. Çocuğun başı hareket etmez, sadece gözleri ile izler.
"Şimdi, kemerime bağlı bir ipi uzağa doğru çekiyorum gibi yapacağım. Elim nereye giderse, gözlerinle izlemeni istiyorum. Ama başını hareket ettirmeyeceksin. Parmağımdaki yüzüğü izleyebilirsin"
"Şimdi diğer yöne yapacağım"
(El vücuttan hızlı bir hareketle uzaklaştırılır ve yavaşça geriye, mediale döndürülür. Bu beş kez ritmik şekilde tekrarlanır).
Muayene eden kişi bir elini çocuğun başına koyarak stabilize edebilir. Çocuğun izleyebildiği hareket sayısına göre skorlama yapılır. Nistagmus varsa, hızlı komponentinin yönü kaydedilmelidir.

Nörolojik Değerlendirme Programı
Nörolojik Değerlendirme Progamı, ilk olarak Dr. Lowrence Taft tarafından, İskoçya Aberden'de, mental retardasyon epidemiyolojisini inceleyen bir araştırmada, 8-10 yaşlarındaki çocukların nörolojik durumlarını belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Daha sonraları, bu ölçekten düşük doğum ağırlıklı çocuklarla ilgili çalışmalarda da faydalanılmıştır.

Beyninde hasar olduğu düşünülen ve hayatlarının ilk 2 yılında iyi bakım almamış çocuklar da bu ölçeğe göre değerlendirilmiştir. Hem İskoçya, hem de Birleşik Devletlerde yapılan normal kontrol çalışmalarında, okula giden çocukların %5'inden azında, iki ya da daha fazla nonfokal belirtiler gözlenmiştir.

Bu muayene, genel tıp eğitimi almış bir kişi tarafından kolaylıkla yapılabilir. Eş zamanlı yapıldığı sürece, iki ayrı kişinin birbirinden bağımsız olarak hastayı muayene etmesi ile alınan sonuçlar yüksek oranda birbirine benzer; fakat kısa süreli ya da uzun süreli olarak belirli durumlara karşı yanıtlar aynı kalmayabilir. Yine de, 8. ve 12. yaşlarında iki ya da daha fazla nonfokal belirtiler gösteren hastaların muayenelerinde, beş yıl sonra da aynı durumda oldukları tespit edilmiştir.
Bu ölçek, hem lokalize hem de nonfokal belirtilerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.. Lokalize belirtiler, kranial sinir anomalileri gibi MSS hasarı, lateralize disfonksiyonlar ve patolojik refleks gibi standart bulguları içerirler.

Nonfokal belirtlerin varlığı ya da yokluğunun değerlendirilmesi daha karmaşıktır. Kişilerin problemlere karşı geliştirdikleri performans, normal sınırlarda, hafif bozulmuş, ya da belirgin derecede bozulmuş şeklinde değerlendirilmektedir. Problemler, daha geniş fonksiyonel alanların entegrasyonu ile ilgili muhakemelerin gelişmesine izin verilecek şekilde gruplanmaktadır. Bu muayene, bir psikometrik değerlendirmeden çok klinik özellikleri içerdiğinden, her alandaki problemlerin sayısını standartlaştırmak için bir girişimde bulunulmamıştır. Aşağıdaki metod ve kriterler kullanılmıştır.
1. Konuşma: Kişilerin açıklığı ve zekaları ile ilgili fikir edinebilmek için önce informel bir sohbet yapılır. Muayene eden kişi sohbetteki güçlüğü değerlendirir. Konuşma bozukluğunun bir belirti olarak kabul edilmesi için belirgin bozukluklar gereklidir.

2. Denge: aşağıdaki üç durumdan en az ikisinin belirgin derecede bozuk olması halinde bu bir belirti olarak kabul edilir.

a. Ayakta dururken denge: Çocuğun 30 sn boyunca gözleri kapalı, ayakları bitişik, kolları ekstansiyonda ve parmakları birbirinden ayrı bir şekilde durması istenir. 1 inch'i geçecek şekilde, vücudun öne ya da arkaya üç veya daha fazla hareketi hareketi, belirgin bir bozukluk olduğunu gösterir.

b. Sıçrama: Çocuktan, her ayağı üzerinde onar kez sıçraması istenir. En az beş kez birbiri ardısıra sıçrayamaması belirgin bir bozukluğu gösterir.

c. Bir çizgide aldım-verdim yürüyüşü (tandem walking); Çocuktan kolları yanda olacak şekilde, topuğunu diğer ayağının başparmağının hemen önüne getirerek (sanki gergin bir ipte yürüyormuş gibi) 10 adım atması istenir. Birbirini izleyen en az beş adımda topuğu başparmak önüne getirememesi belirgin bir bozukluğun göstergesidir.

3. Koordinasyon: Aşağıdaki dört durumdan en az ikisinin bozuk olması ile koordinasyon bozukluğu bir belirti olarak kabul edilir.

a. Parmak-burun.
Çocuktan, gözleri açıkken kollarını iki yana uzatması ve her elinin işaret parmağı ile beş kez burun ucuna dokunması istenir. Aynısı gözleri kapalı iken tekrarlatılır. Gözleri kapalı iken en az üç kez buruna dokunamaması belirgin bozukluk olduğunu gösterir.
b. Dönüşümlü pronasyon-supinasyon.
Çocuk bir kolu serbestçe yanında duruken, diğer dirseğini 90¡ bir açı ile

fleksiyona getirir. Eli ekstansiyonda iken, çocuktan elini çabuk bir şekilde beş kez pronasyon ve supinasyona getirmesi istenir. Aynısı diğer eliyle tekrarlanır. Bu dönüşümlü el hareketleri sırasında dirseğin 4 inch (~10 cm) veya daha fazla hareket etmesi belirgin bozukluk olarak kabul edilir.

c. Ayak vurma.
Çocuk bir sandalyeye dik olarak oturur ve topuğu yerde kalacak şekilde ayak ucunu 10 kez yere vurması istenir. Daha sonra iki ayağını birlikte on kez yere vurması istenir. En az beş simultane vuruşun becerilememesi belirgin bozukluğun göstergesidir.

d. Topuk-bacak sırtı.
Çocuk, bacaklarını ekstansiyona getirerek dik bir sandalyede oturur. Topuğunu, diğer bacağının dizinden ayak başparmağına dek kontaktını kaybetmeden bacak sırtında aşağı doğru hareket ettirmesi istenir. Her iki bacakta iki kez tekrarlatılır. Her dört denemede iki ya da daha fazla kontakt kaybı belirgin bir bozukluk olduğunu gösterir.

4. Çift simultane stimulasyon:
Çocuk gözleri kapalı, elleri uylukları üzerinde olacak şekilde oturur. "Sana dokunacağım, bana nereye dokunduğumu göstereceksin" denir. Hafifçe sağ yanağı ve sol eline dokunulur. çocuk bir kez dokunulduğunu söylerse, "Başka bir yer de var mı ?" diye sorulur. Sol yanak-sağ el, yanak ve her iki el stimüle edilirken başka boru sorulmaz. Hepsi bir kez daha tekrarlanır. Çocuk sağını solunu karıştırabileceğinden, yerin adını söylemesinden çok göstermesinde fayda vardır. İkinci denemede yapılan herhangibir hata çift simultane stimulasyon bozukluğunun bir belirti olarak kabul edilmesine neden olur.

5. Yürüyüş:
Çocuk 20 ft. kadar bir mesafeyi ileri-geri yürürken yürüyüşüne bakılır. Bir belirti olması için en az aşağıdakilerden ikisi olmalıdır. 10 inch (~25 cm) den fazla bir zemin, dizlerin fleksiyondan ekstansiyona geçişlerinin yumuşak olmaması, topuk-parmak yürüyüşü olmaması, ya da kolların hareketsizliği.
6. Sıralı parmak-başparmak opozisyonu:
Burada, çocuk muayene eden kişiyi taklit eder. Baş parmağa sırası ile : işaret, dördüncü, orta, küçük, küçük orta, dördüncü, işaret parmaklara oppozisyon yapması gösterilir. Bir sonraki gösterilmede çocuktan hareketleri tekrarlaması istenir. Her elin performansı değelendirilir. Spontan olarak düzeltilmeyen en az iki hatanın her iki elde olması bir belirtiyi gösterir.

7. Kas Tonusu:
Kas tonusu, 1970'de Rutter, Graham ve Yule'un tanımladıları bir prosedür ile değerlendirilir. Dört ekstremite aşağıdaki şekilde muayene edilir.
Üst ekstremitelerdeki tonus için
a) Önkol tutulurken elin sallanması (flapping)
b) Bileğe plantar ve dorsofleksiyon
c) Dirseğe fleksiyon, ekstansiyon
d) Bileğe dorsofleksiyon yaptırılırken parmakları arkaya doğru germek.
Alt ekstremite için,
a) Uyluk diz üzerinden tutulur, bacak serbestken diz sallanır.
b) Ayak bileği hareket sınırı ölçülür. Bunlar yapılırken ekstremitelerin gevşek olması için çocuk başka bir konuda konuşturulur ve dikkati bu manipulasyondan uzaklaştırılmaya çalışılır. Tonus her dört ekstremite için tespit edilir. Dört ekstremitede belirgin hipo ya da hipertoni görülmesi pozitif bir belirtidir.

8. Grafestezi :
Çocuk, eli muayene eden kişiye doğru ve gözleri kapalı olacak şekilde oturur. Eline yazılan sayı ve harfleri söylemesi istenir. Tükenmez kalemin yazmayan tarafı ile sağ ele 3, a, 2, sol ele 8, c, R yazılır. Hata yaparsa, sembolleri görerek söylemesi istenir. Gösterilmesine rağmen her elde en az 2 hata yapılması, grafestezin bozukluğunun bir belirti olarak kabul edilmesini sağlar.

9. Asterognozi:
Çocuktan, gözleri kapalı iken, sırası ile her iki eliyle, aşağıdaki nesneleri tanıması istenir. Bir cep tarağı, anahtar, bozuk para. Hastanın dokunmasına izin verilir, ancak bir elinden diğerine geçirmesine izin verilmez. Hepsinden sonra görerek tanıması istenir.

10. Koreiform hareketlerin değerlendirilmesinde, çocuk ayakta dengede durur; muayene eden kişi parmak bilek eklemleri, kollar ve omuzlardaki ani seğirmeleri (Jerky twitches) izler. 30 sn.lik bir sürede 10 ya da daha fazla kasılma izlenmesi, koreiform hareketlerin pozitif bir belirti olarak kabul edilmesini sağlar.

Sağ Sol Bilinçlilik Maddeleri (Piaget)

1. Bana sağ elini göster. -
   Şimdi bana sol elini göster. -
   Sağ bacağını göster. -

Şimdi bana sol bacağını göster.-
2. (Muayene eden kişi çocuğun karşısına oturur).
Bana benim sağ elimi göster. -
Şimdi solumu. -
Bana sağ bacağımı göster. -
Şimdi sol bacağımı. -
3. (Çocuğa göre, bir bozuk para, bir kurşunkalemin soluna masa üzerine konur.)
Kurşunkalem sağda mı, solda mı ? - Ve bozukpara sağda mı, solda mı? -
(Çocuk masanın karşı yanına alınır ve sorular tekrarlanır).
Kurşunkalem sağda mı ? solda mı ? - Bozukpara sağda mı, solda mı? -
4. (Çocuk ve muayene eden kişi karşı karşıya durur).
(Muayene edenin sağ elinde bozuk para, sol kolunda bir bilezik, ya da saat vardır) Bozuk parayı görüyorsun, sağ elimde mi, sol elimde mi ? -
Bilezik sağ kolumda mı, sol kolumda mı ? -
5. (Çocuk bir çizgide yanyana duran üç nesne karşısında durur. Solda kurşunkalem, ortada anahtar, sağda bozukpara.) Kurşunkalem anahtarın solunda mı, sağında mı ?- Kurşunkalem bozukparanın sağında mı, solundamı ?-
Anahtar bozukparanın sağında mı, solundamı ?-
Anahtar kurşunkalemin sağında mı, solundamı ?-
Bozukpara anahtarın sağında mı, solundamı ?-
Bozukpara kurşunkalemin sağında mı, solundamı ?-
Yorumlar: -

Çocuklar için Özel Nörolojik Muayene

1. Başa rotasyon (Pasif):
Çocuğa, gözleri kapalı, ayakları bitişik bir şekilde ayakta durması söylenir. "Şimdi kollarını öne doğru uzat, parmaklarını hafifçe arala, başparmaklar birbirine değmesin "Eğer çocuk söylenen pozisyonu anlamakta güçlük çekerse, muayene eden kişi kolları gerekli pozisyona getirir. Kolun yorulması gözlendiğinde, çocuğa kollarını indirmesi ve dinlenmesi söylenir. Kolların bir anlık dinlenmesine izin verilir. Muayene eden kişi "şimdi ellerimi başının üzerine koyup, başını çevireceğim, sen bana yardımcı olma, sadece başını çevirebileceğim şekilde gevşek bırak ve kollarını dik olarak öne doğru uzat" der. Çocuktan gözlerini kapaması kollarını öne doğru uzatması istenir. Daha sonra muayene eden kişi, çocuğun başını yatay düzlemde 90¡ bir yöne doğru çevirir. Birkaç sn. içinde bu durum birkaç kez tekrarlanır. Çocuk direnmedikçe, başını çevirmek için parmaklarla uygulanan kuvvet çok hafif olmalıdır.
Muayene eden kişi, bir yada iki kolun sarkması, kolların ayrılması ya da üst üste

gelmesi, dirseklerin fleksiyonu, irregüer ya da kaşık pozisyonunu almış bilekler, eller ve parmaklar, gibi motor vücut yorgunluk bulgularını araştırır. Başa uygulanan pasif rotasyonla, aynı bulguların abartılı olup olmadığına ve ellerin abartılı "düzeltici hareketleri"ne bakılır. Ek olarak "fırıldak gibi dönme" fenomenine (Bender, 1956) de bakılır. Bu, muayene eden kişinin yavaşça başı çevirmesi ile vücudun da aynı yöne dönme eğilimidir. Muayene eden kişi, ayak sabitken vücudun dönmesini tepsit eder. Başın rotasyonu ile, ayakları da içine alarak tüm vücut dönerse, +4 olarak skorlanır. 6-7 yaşlarında baş hareketleri ile vücut hareketinin iyi bir şekilde ayrıldığı gözlenmiştir. Torso ya da vücudun dönmesi bağlantılı bir harekettir.

Pekçok MBDlu çocuk parmak, el, kol, boyun hareketleri ve koreoatetoid hareketler gösterirler. Kişi çocuğun başını çevirirken, boyun ve elleri ile bu küçük çekilmeleri hissedebilir.

2. Parmak hareketi takliti:

Burada çocuğun belirli parmakların hareketlerini gözleyip, taklit etme yeteneği hakkında fikir edinilir. Çocuk ve muayene eden kişi karşılıklı oturur, muayene eden kişinin sağ ya da sol el parmakları ile yaptığı hareketleri çocuğun taklit etmesi istenir. Parmaklarını da havaya kaldırarak kollarını ekstansiyona getirir, ve "tam benim gibi yap"der. Çocuk daha sonra, muayene eden kişi tarafından yavaşça yapılan parmak-başparmak dokunuşunu taklit eder. Örneğin, muayene eden kişi sol el başparmağı ile sol el işaret parmağına dokunursa, çocukların aynı manevrayı sağ el başparmağı ve işaret parmağı ile yapması istenir. Çocuk muayene eden kişinin hareketlerini elden ele geçirerek tekrarlar. Çocuğun solu sol ile taklit ettiği durumda, muayene eden kişiyi aynı tarafta taklit etmesi istenir. Bu motor koordinasyon ve diskriminatif gözlem gücü ile ilgili karışık bir işlemdir. Bu aynı zamanda, parmak agnozisi ile ilgili ek bilgi de sağlar. Bazı çocuklar özellikle yüzük ve orta parmaklarında, hangisini hareket ettireceklerine karar verirken bir an ellerine bakma ihtiyacı hissederler, bu da parmak agnozisi açısından değerlidir.

Pek çok MBD'si olan çocukta kollarını uzattıklarında orta ya da şiddetli derecede yorgunluk gözlenir. Hiperaktif olmayan çocuk genellikle bu bulguyu göstermez. Multipl gelişme deviasyonları olan atipik çocuklarda şiddetli derecede yorgunluk gözlenebilir. Mental Retarde (MR) ve otistik çocuklarda istenilen vücut duruşu olmayabilir, MBD'lerin çoğunda tonik kas yorulması vardır.

3. Bir ayak üzerinde sıçrama:

Çocuktan, odanın bir ucundan diğerine tek ayak üzerinde sıçraması istenir. Diğer ayağı üzerinde sıçrayarak geri döner (Bu sağ-sol bilincinin gözlenmesi açısından da önemlidir. Fakat çocuğa bir yorumda bulunulmaz).

4. Zıplama (ip atlama):
Çocuktan odanın bir ucundan diğerine sıçrayarak gitmesi istenir. Zayıf ardışık hareketlere, aşırı kol sallanmasına (birlikte olan hareket) dikkat edilir. Ortalama 7 yaşında kız ya da erkek çocuk zıplamayı, ip atlamayı becerir.

5. Parmaklar-başparmaklar:
Muayene eden kişi çocuğun yakınına, karşısına oturur. Avuçları yukarı bakacak şekilde ellerini dizlerine koyar. "Önce beni seyret, bak başparmağımla her parmağıma dokunuyorum, bir , iki, üç, dört, yavaşça, bir iki, üç, dört, şimdi sen yap. Şimdi biraz hızlı. Şimdi diğer elinle." Muayene eden kişi çocuğun parmaklarını kıvıramamasına, dokunmaları kaçırmasına, zayıf sıralamaya, yavaşlığa, ayrılırken yapışıklık olmasına, pervasız bir hızla isabetsizliklere ve asosiyatif hareketlere dikkat eder.

6. Dönüşümlü el hareketleri:
Muayene eden kişi avuçları aşağı bakacak şekilde ellerini dizlerine koyar. Çok yavaş olarak, dönüşümlü bir şekilde, dizlerine avuçları ile ve el sırtları ile vurur. Çocuktan da aynısını yapması istenir. Önce çift elle, sonra teker teker iki eliyle yapar. Önce "yavaş", sonra "hızlı", daha sonra "çok hızlı" yapması istenir, dezorganizasyon, yavaş tutuk hareketler için, ellerin biri ya da her ikisi puanlanır. Çocuk el kenarını destek olarak kullanıyorsa, her seferinde ellerini bacağından kaldırması söylenir. Vuruşların aşırı sertliğine de dikkat edilir. Buna genellikle hiperaktif çocuklarda rastlanılır.

7. Başparmak-işaret parmağı vuruşu:
Çocuğa, kıvırdığı işaret parmağını, başparmağının distal eklemine nasıl vuracağı gösterilir.. "Yapabildiğin kadar hızlı yap"denir. Küçük çocuklar doğal olarak daha yavaştır.

Birlikte olan başparmak, bilek, kol, çene ve ayak hareketleri 8 numaralı madde altında değerlendirilir. Ayak vuruş hızı test edilebilir. MBD'liler genellikle bir ritm sağlayamazlar ve genellikle bir ayak diğerinden yavaştır.

8. 2-7 nolu maddelerle birlikte olan hareketler:
2, 5 ve 6 nolu maddelerle birlikte gelişen simetrik hareketler, küçük çocuklarda daha belirgindir, büyüklerde daha azdır. 10 yaşından sonra, normal çocuklarda kaybolur. MBD'li çocuklarda bu bulgu belirgindir. 10-14 yaşlarda da bu "silik" bulgu mevcuttur. Dominant elden non-dominant ele hareketin yansıması daha fazladır.
3,4, nolu maddelerde üst extremitelerde simetrik olmayan asosiye hareketler

gelişebilir. 7 nolu maddedeki hareketin şiddetine göre başparmak, diğer parmaklar, kol, çene ve ayak işaret parmağı ile birlikte ritmik hareket meydana gelebilir.

9. Sağ-sol karmaşası:
a. Muayene eden kişi ve çocuk yüz yüze oturur. Muayene eden "sağ elini sol kulağına koy, sol elini sağ dizine koy, solunu sol kulağına koy"vs. der. Tam denk getirememe ve tereddütlere göre puanlanır. 1+ hafif tereddüt, 2+ başta yanlış sonra doğru, ya da uzun tereddüt, 4+ ters dönme ya da şans eseri tutturma. Sonuçlar kesin değilse, bu maddeye daha sonra tekrar dönülür, sağ sol ile ilgili ipucu verilmemeye çalışılır.
b. Çocuktan muayene edenin sol elini, sağ ayağını, sol ayağını sol kulağını v.s. göstermesi istenir. Şans eseri doğru yanıt alınabileceğinden daha sonra tekrarlanması gerekebilir.
c. Muayene eden kişi, çocuktan ayaklarını bitiştirerek durmasını ister ve uygun aralıklarla yavaşça "sağa dön, sola dön, tekrar sola dön, sağa dön ve tekrar sağa dön" der. Bu madde sağ-sol karmaşası için puanlanılır.
d. (Peter's bulgusu) Bazı çocuklar "c" maddesinde tekrar dönmektense başlangıç pozisyonlarına geçerler, bazıları gülebilir, bazıları "Bu aptalca bir şey, zaten döndüm" gibilerinden olumsuz sözler söylerler, bazıları öylece durur ve hiçbirşey yapmazlar. Bu yanıt genellikle 8 yaş ve daha küçük çocuklarda gözlenir. 8-9 yaşlar arasında normal yanıt belirginleşir. MBD'lilerde ise 8 yaşından sonra da bu yanıt genellikle alınır.

10. Gözle izleme (kalitesi, birlikte olan baş hareketleri):
a. Bu maddede ekstra-okuler göz hareketleri muayene edilirken, çocuğun başını sabit tutma yeteneği izlenir. Muayene eden kişi "Gözlerinle parmağımı izle, fakat başın hareket etmesin"der. Gözleri parmağı izlerken, çocuğun başı dönerse, muayene eden "Başını sabit tut, sadece gözlerin hareket etsin"der. Eğer çocuk başını döndürmeye devam ederse, muayene eden kişi başını tutar. Bu başka, hareketlerin ayrıştırılmasına örnektir. Pek çok 5 yaş çocuğunda baş-göz hareketleri beraberdir. Bazı MBD'ler bu belirtiyi 6, 7, 8 yaşlarında da gösterirler. Başlangıçta emirle baş hareket ederse skor +1, ya da +2 (dereceye göre), çocuk uyarıldıktan sonra da olan baş hareketinde +3, muayene edenin başı tutması gerekirse +4 olarak değerlendirilir.
b. İzlemenin kalitesi: Sadece aşağı-yukarı bir izlemede sıçramalar olması, parmaktan geri kalması, ya da fazla ileri gitmesi değerlendirilir. Burada nistagmus da test edilebilir.
c. Muayene edenin yüzüne dikkatin çekilmesi.
d. Özofori ya da ekzofori tespit edilmesi.

11. Konuşma tutuklukları:
Çocuktan içinde th, r, thr, z, pl ve l olan, sesleri, kelimeleri, cümleleri tekrarlaması istenir. Bir de mümkün olduğunca hızlı "la, la, la, la"demesi istenir. Yavaşlık kaydedilir. Muayene sırasında kekeleme gözlenirse tespit edilir. Disartrik konuşma (Biçimsiz, kalın, ayrı sesler) tespit edilir.

12. Dikte edileni yazma:
Çocuğa çizgisiz bir dosya kağıdı ve kurşunkalem verilir. Silgi verilmeden dikte edilen 6 cümlenin yazılması istenir. "b" ve "d" harflerinin geçtiği cümleler tercih edilir. "b" ve "d" nin karıştırılması açısından dikkat edilir. 8 yaşında bir çocukta 1 kez b-d karıştırması +2, 9 yaşta +3, 10 yaşında +4 olarak değerlendirilir. Skorlamada yaşa ve sınıfa dikkat edilir.

Karar vermek için elde edilen bilgiler henüz yeterli değildir. Yazma hareketi de izlenip değerlendirilir, zorlanmış ya da yavaş harf "çizimleri"aranır. Silgiye izin verilmez çocuk beğenmiyorsa altına tekrar yazar. Yazının boyutundaki dalgalanma ve yanlış başlamalara dikkat edilir.

Silik Bulgu Muayeneleri

1. Silik Nörolojik Bulgular için Muayeneler
Richard A. Gardner
2. Çocukların nörolojik disfonksiyonları
James W Kuhns
3. Çabuk nörolojik tarama testi
Margaret Mutti, Harold M, Sterling ve Norma V Spalding.
4. Minör nörolojik disfonksiyonlu çocukların muayenesi
Bert CL Towen
5. Genişletilmiş nörolojik muayene
Kytja Voeller

1. Silik Nörolojik Bulgu Muayenesi
Dr. Richard Gordner kitabında, minimal beyin disfonksiyonu objektif tanısında, silik nörolojik bulguların değerlendirilmesi için bir bölüm ayırmıştır. 2 tip olarak sınıflandırmıştır. 1) Silik nörolojik bulguların silik gelişimsel tipi. 2) Silik nörolojik bulgunun nörolojik tipi. Gardner objektif, standardize, iyi şekillenmiş ölçü aletlerinin kullanılmasının önemini vurgulamakta ve rutin nörolojik muayeneye seçici olarak bazı test prosedürlerinin eklenmesi gerektiğini düşünmektedir.
5-15 yaşları arasındaki çocuklara uygulanabilecek testleri kitabında açıklamıştır.

Düzenleme ve Önerilen Prosedürler:
A.Silik nörolojik bulguların silik gelişimsel tipi
1. İlkel refleksler
- Yaşla yok olanlar
- Yaşla ortaya çıkanlar
2. Gelişimsel kilometre taşları
3. Konuşma-artikülasyon (Tarama testinde artikülasyon)
4. Kurşunkalem yakalama - simian yakalaması
- Ara yakalama (distal interfalangial eklemlerin ekstansiyonu ile)
- Kerpeten (tripod) yakalaması.
B. Silik Nörolojik bulguların silik nörolojik tipi
1. Tremorlar, koreiform hareketler
2. Motor devamsızlık
Denkla'nın tek ayak üzerinde denge testi
Lincoln Dseretsky skalası. (Test 32).
Denver Gelişimsel Tarama Testi (Ayak dengelemesi)
Nöromuskuler gelişimin Mc Carron değerlendirmesi (ayak dengelemesi)
Güney California algısal motor testi. (ayakta durma dengesi)
Gorfield'in devamsızlık testi
Gardner denge de sabit kalma testi
3. Motor testler
Touwen ve Precht'in ağız açma, parmak ayırma fenomeni.
Kinsbournenin parmak yapıştırma testi
Abercrombie,Lindon ve Tyson'un parmak hareket testi.
Conen ve arkadaşlarının motor aşırı akım testi.

2. Çocukların Nörolojik Disfonksiyonları (ÇND)
ÇND, yumuşak nörolojik bulgular için 18 maddelik bir tarama değerlendirmesidir. Nörolojik muayene gibi bir uzman tarafından uygulanması gerekmez. Psikolog, rehber öğretmen, hemşire, nöroloji dışı diğer hekimler tarafından da uygulanabilir. Okul çağındaki çocuklarda mevcut olan nörolojik kökenli öğrenme bozukluklarının tespit edilmesi ve ileri nörolojik değerlendirme olanağının sağlanmasını amaçlamaktadır.

ÇND el kitabında, her maddenin uygulanması ve teorik yorumu ile ilgili bölümler vardır. Bu da deneyimsiz kilinisyenlere silik bulguların yorumu açısından yardımcı olur. Testin 16 maddesi çocuğun performansını ölçer. Diğer ikisinden birinde başçevresi ölçülür, diğerinde ebeveynden gelişim öyküsü alınır. Her madde evet (bozuk) ya da hayır (normal) olarak, gelişimsel yaşa göre değerlendirilir. ÇND için 3-10 yaş grubu incelenir.

Maddeler
1. Tekmeleme- sol ve sağ ayak
2. Düz çizgide yürüme
3. Parmak ucunda yürüme
4. Topuklarda yürüme
5. Tek ayak üzerinde durma - Tercih edilen ve edilmeyen ayak
6. Tek ayakta sıçrama - Tercih edilen ve edilmeyen ayak
7. Ayak stimülasyon refleksi - sol ve sağ ayak
8. Kollar ekstansiyonda iken postür - sol ve sağ kol
9. Parmak burun - sol ve sağ el
10. Parmakucu dokunuşu - sol ve sağ el ve kol
11. Parmak opozisyonu - sol ve sağ el
12. Görsel yerleştirme - sol ve sağ göz
13. Görsel tespit
14. Görsel
15. İstemsiz göz hareketleri
16. Dil hareketleri
17. Baş çevresi
18. Gelişimsel öykü.
3. Çabuk Nörolojik Tarama Testi (ÇNTT)

ÇNTT de ÇND gibi, yumuşak tarama değerlendirmesinde, nörolog olmayan kişiler tarafından kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Aşağıda listelenen 15 adet yüzyüze geçerli olan maddeyi içerir. El becerisi, şekil tanıma ve üretme, gözle izleme, çift zamanlı uyarı, tekrarlayan el hareketleri ve diğer silik bulgular değerlendirilir. Her maddenin sayısal bir skoru vardır. Fakat testin birey hakkında en fazla bilgilendirici yanı, her madde ile kazanılan kalitatif bilgilerdir. ÇNTT el kitabında yüksek, şüpheli, normal sınıflanmasındaki alt ve üst sınırlar verilmiştir. "Yüksek" ve "şüpheli"skorları çocuğun öğrenme yetersizlikleri (bozuklukları) açısından riskli olduğunu gösterir. (Kitapta tanımlanan korelasyonel araştırmaya dayanarak) Kitapta, maddelerle ilgili yorumsal ve tıbbi açıklamalar ve sonuçların eğitime yansıması ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Test okul ve okul öncesi yaş grubu için geçerlidir.

Maddeler
1. El beceresi
2. Şekil tanıma üretme
3. Avuç şekli tanıma
4. Gözle izleme
5. Ses şekilleri

6. Parmak burun
7. Başparmak-parmak çemberi
8. El ve yanağın çift eşzamanlı uyarımı
9. Hızla değişen tekrarlayan el hareketleri
10. Kola bacağa ekstansiyon
11. Tandem yürüyüşü (10 ft) (aldım verdim yürüyüşü)
12. Tek bacak üzerinde durma
13. Zıplama, atlama
14. Sağ-sol tanıması
15. Davranışsal Düzensizlikler

4. Minör Nörolojik Disfonksiyonlu Çocuğun Muayenesi
Dr. Touwen'in minor nörolojik bulgu muayenesi, diğerlerine göre daha alışılmış bir nörolojik muayenedir. Sohbet ortamında gerçekleştirilen bu standardize muayene; 1) oturma, ayakta durma, yürüme, yatmayı, 2) Motor sistem, refleksler, vücut ve baş fonksiyonlarının incelenmesini, 3) Koordinasyonu inceleyen özel testleri, istemsiz ve birlikte olan hareketleri, çocuğun değerlendirilmesinde genel bir tabloyu içerir.
3-12 yaşlarındaki çocuklar için geçerlidir. Normal yanıt yerine "uygun yanıt" olarak değerlendirilirler. Daha sonra uygun yanıta göre sayısal olarak puanlanırlar (0 - yanıt olmaması, 2- Zayıf yanıt, 3- Kuvvetli uygun yanıt). Muayenenin güvenilirliği ya da geçerliliğini gösteren herhangi bir data bildirilmemiştir. Ama yazar gerekli açıklama ve yorumlarda bulunmuştur. Yine de uygulanması bir miktar deneyim gerektirir.

ÇOCUKTA GENEL BİR NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME İÇİN BAKILMASI GEREKENLER

Oturuşun değerlendirilmesi
Kendiliğinden hareketlilik
İstemsiz hareketler
Postür (duruş)
Omuzları itmeye reaksiyon
Nesne izleme
Motor sistem muayenesi
Kas gücü
Pasif hareketlere direnç
Hareketlein sınırları
Tekmeleme
Refleks muayenesi

Tendon refleksleri
Plantar yanıt
Diğer refleksler
Ayakta durmanın değerlendirilmesi
Postür
Kendiliğinden hareketlilik
İstemsiz hareketler
Kolların pronasyonu (20 sn)
Kolların supinasyonu (20 sn)
İstemsiz hareketlerin testi (20 sn)
Koordinasyon ve birlikte olan hareketlerin testi
Parmak burun testi
Parmak ucu dokunma testi
Parmak opozisyonu testi
Parmak izleme testi
Çember testi
Gözler kapalı ayakta durma
Omuzlarda itmeye reaksiyon
Yürüyüşün değerlendirilmesi
Postur
Yürüyüş
Ayağın yerleştirilmesi
Düz çizgide yürüme
Diğer gros motor fonksiyonlar

Gövdenin değerlendirilmesi (Ayakta dururken)
Sırt ve omurganın inspeksiyonu
Cilt refleksleri
Yatışın değerlendirilmesi
Sırt üstü
Sırt üstü yatarken bacak ve ayakların duruşu
Yüzükoyun yatarken bacak ve ayakların duruşu
Diz topuk testi
Ellerin yardımı olmaksızın kalkmak
Başın değerlendirilmesi
Yüz kasları
Gözlerin pozisyonu
Fiksasyon
Takip hareketleri
Konverjans

Nistagmus
Optokinetik nistagmus
Pupiller reaksiyonlar
Görüş alanı
Yüzde koreiform hareketler
Kulaklar
Dil
Faringeal arklar
Kendiliğinden hareketlilik
Fundoskopi
Geneldata

5- Genişletilmiş Nörolojik Muayene
Voellerin önerdiği genişletilmiş nörolojik muayenesi, daha çok Gardner'in muayenesine benzeyen, iyi belirlenmiş silik bulgu muayenesinden çok, nörofizyolojik değerlendirme tekniklerinin standart nörolojik muayeneyle esnek bir şekilde birleşmesidir. Yine de, MBD ile ilgili bir kitabında Voeller, rutin nörolojik muayene için gerekli takip işlemlerinin geniş bir listesini vermiştir. Bu, el tercihi ölçümünü, ince motor fonksiyonları, dilin işlenmesini, vücut imgesini, visiospasyal (görsel-uzaysal) eşlenmeyi ve diğerlerini içerir. Seçilen testler genellikle iyi standardize ve güvenilirdir. Standart nörolojik muayenede tespit edilen minör güçlüklerin yakın takibinde yararlıdırlar. Yaş sınırı, okul ve okul öncesini içermektedir. Ayrıca Voeller, nörolojik disfonksiyon beklenen özel çocukların dikkatli ve sistematik takibini de önermektedir.

İçerikleri:
Fizik Muayene
Davranışsal Yanıtlar
Standart Nörolojik Muayene
Bilinç Düzeyi
Kranial Sinirler
Gros motor
Duyu
Genişletilmiş Nörolojik Muayene
El tercihi
Ayak ve göz tercihi
İnce motor kümesi (bataryası)
Purdue pegboard (Delikli bir tahta üzerine çubuk çıkarılıp, sokularak yapılan bir tarz oyun).
Kurşunkalem kullanımı

Vücut imgesi
İnsan figür çizimi
Sağ-sol yönelimi
Parmak isimlendirmesi
Dilin işlenmesi
Akıcılık, heceleme, gramer, hızlı konuşma
Resim tanımlama
Renk isimlendirme
Grafo-motor Yapısal
Bender-Gestalt
Bevery (Çakır-keyif)
Görsel-uzaysal işleme
Ravenin ilerleyici matriksleri
Blok deseni
Nesne birliği
Algılayıcı dil
İlinois'in Psikoinguistik yetenek testi
Preabody resim vokabuleri testi
Token testi
Rakam yelpazesi - (Digit span)
Akademik
Woodcock okuma ustalığı testi
Geniş ölçülü uygulama testi

Hallusinasyon Tipleri ve Görüldüğü Bozukluklar

İşitsel	Temporal lob, şizofreni
Tatsal	Kompleks parsiyel Nöbet,Briquet's Sendromu, Şizofreni
"Heatoscopic"	Parieto-oksipital
Liluputyen	Temporal lob, Toksik durumlar, hipnogojik, şizofreni
Pedunkuler	Entoksikasyon, Üst beyin sapı ensefaliti, pulvinar
Kokusal	Epilepsi, migren, Alzheimer hastalığı, alkol psikozu, bipolar afektif hastalık, şizofreni.
Somatik	Ameliyatla kesilmiş ekstremite ya da alınmış göğüs meme, toksik ensefalopatiler, şizofreni.
	Görsel Retina hastalıkları, Optik sinir lezyonu, Epilepsi, Migren, Toksik-metabolik,
	Briquet's sendromu, uyarı ve uyku yokluğu, şizofreni

Cadet'ten kısaltarak

Şizofrenlerin Kendilerinde ve 1. Dereceden Akrabalarında Bulunabilecek Silik Nörolojik Belirtiler

----

Fokal MSS Belirtileri
Tek taraflı refleks hiperaktivitesi
Tek taraflı yüz kaslarında zayıflık (merkezi tip)
Konuşma ve dikkat defekti
Tek taraflı duyu kaybı
Tek taraflı dişli çark belirtisi
Astereognosis
Babinski belirtisi
Disdiadokinezi
Tek taraflı postural veya istirahat tremoru
Topognozi, Agrafestezi
Ataksik yürüyüş
Sapistik rijidite
Hipotoni
İntansiyonel tremor
Bozulmuş iki nokta diskriminasyonu
Koreiform Hareketler
İlkel Refleksler
Glabellar
Yakalama
Palmo-mental
Nöroleptik Tedavisine Ait Belirtiler
Yaygın hiperrefleksi, yaygın dişli çark
Akinezi
Dizartri
Bukkolingual diskinezi
Postural (toksik, metabolik) tremor
Fokal olmayan merkezi veya periferik MSS Belirtileri
Orta dereceden kognitif bozukluk
Deliryum/konfüzyon
Sabit bakışta ısrar edememe
Sabit bakışta nistagmus
Egzofori
Anizokori
İşitme kaybı
Artmış ayna yansısı hareketleri
(Excess mirror movements)

Woods ve Cadet'ten

Bölüm 7

ŞİZOFRENİDE NÖROGELİŞİMSEL VE NÖRODEJENERATİF HİPOTEZ

Doç. Dr Ali Saffet GÖNÜL, Dr. Çağdaş EKER
Dr. Özlem DONAT

Şizofreninin sendromal düzeyde ilk tanımlanmaya başladığı yıllarda ilerleyici nörodejenaratif doğası üzerinde özellikle durulmuş ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde izlenen ego yetilerindeki kayıplarından bahsedilmiştir. Aynı yıllarda tanımlanmaya başlanmış olan Alzheimer ve Huntington hastalıklarına olan benzerlikleri ve erken yaşta başlaması nedeniyle bir süre "Demansia Prekoks" ismi ile adlandırılmıştır. Diğer iki hastalığın aksine uzun yıllar yapılan araştırmalarda şizofreni tanısı almış kişilerin beyinlerinin histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda nörodejenaratif bulgulara rastlanmamıştır. Bu nedenle Plum tarafından şizofreni 'nöropatolojinin mezarlığı' olarak nitelendirilmiştir.

1976'da Johnstone ve arkadaşları, kompüterize beyin tomografisi (BT) kullanarak yaptıkları çalışmalarında şizofreni tanısı almış hastaların ventrikül hacimlerinde genişleme tespit etmişlerdir. Bu bulgu, ilk defa yaşayan hastalarda beyin dokusunun kaybına işaret eden bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.[1] Ancak daha sonra yapılan izlem çalışmalarında Huntington ve Alzheimer hastalıklarının aksine ventrikül beyin oranlarında değişme izlenmemiştir (1-3).

Yukarıdaki görüntüleme bulguları ile beraber şizofreni tanısı almış hastaların bilişsel, pozitif ve negatif belirtilerinin uzun süreli izlenmesi sonucunda şizofreninin etiolojisini açıklamaya yönelik "nörogelişimsel teori" ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre etiyolojik faktörler hastalığın başlamasından çok önce normal nöronal gelişimi etkilemiştir ve belirli nöronlar ve/veya nöronal devrelerin[2] zarar görmesi sonucunda hastalık ortaya çıkmaktadır (4-6). Bu teorinin en önemli özelliği, hasar gören nöronların hastalığa hemen değil, ancak bir süre sonra yol açmalarıdır. Bu özellik şizofreniyi otizm, frajil X sendrom veya Down sendrom gibi diğer nörogelişimsel hastalıklardan ayırmaktadır. Her ne kadar hastalığın başlamasına neden olaylar tam olarak bilinmese de, anormal nöronal olgunlaşmanın (nöronal ve glial hücrelerde izlenen göç etme, dendritik ve aksonal dallanma ve budanma, programlı hücre ölümü) veya stres, travma,

---

[1]More ve arkadaşları 1935 yılında pnömoensefelografi ile ventrikül sisteminde ve kortikal sulkuslarda genişleme göstermişlerdir. Ancak, bu yöntemin geçirliliği ve güverliliğindeki sorunlar nedeniyle Johnstone'nun araştırması milad sayılmakta ve daha önceki bulgulara sadece tarihsel önemi nedeniyle atıf yapılmaktadır.
[2]Son yıllarda şizofreni hastalarında tespit edilen myelin ve XXXXXXX hasarları bu tedaviyi desteklemektedir.

enfeksiyon ve madde kullanımı gibi diğer nedenlerin hastalığın başlamasında söz konusu olabileceği düşünülmektedir (4). Sonuç olarak daha sonra şizofreni tanısı alacak bir kişi hastalığının başlamasından çok önce beyninde hastalığa ait hasara sahiptir ve tetikleyici bir etken ile (veya kendiliğinden) bu hastalık ortaya çıkacaktır. Son yıllarda şizofreniye neden olan faktörlerin daha iyi anlaşılması ve hastalığın başlaması ile ortaya çıkan olası gelişmelerin araştırılması ile nörogelişimsel teorinin yorumlanmasında da değişiklikler meydana gelmiştir.[3]

Şizofrenide ilk başlarda çok ilgi gören nörodejenerasyon ile ilgili teorilerden değişik nedenler ile uzak durulmuştur. Bu nedenler arasında en önemlileri hastalık öncesi dönemde bazı ön belirtilerin izlenmesi, postmortem çalışmalarda gliosisin izlenmemesi[4] ve beyin görüntüleme çalışmalarında ilerleyici patolojilere –bu konuyu ilerde daha fazla tartışacağız- rastlanmamasıdır. Burada atlanılan nokta ise nörodejeratif sürecin tanımının ne kadar doğru yapıldığıdır. Nörodejenerasyon terimi daha çok sürecin mikroskopik olarak tespit edilebildiği Huntington, Alzheimer, Parkinson hastalıkları gibi hastalıklar için kullanılmaktadır. Bu hastalıkların hepsi de şizofreni gibi belirtilerini yaşın ilerlemesi ile gösteren hastalıklardır. Bu hastalık belirtilerinin sonradan ortaya çıkmasında rol oynayan 2 önemli etken bulunduğu kabul edilmektedir. Bunlardan ilki hastalığa yol açan etmenlerin normal nöronal gelişim ile gösterdikleri etkileşim, diğeri ise kişinin hastalığa sahip olmayan beyin bölgelerinin hastalığa sahip olan bölgeleri telafi edebilme yeteneğidir. Bu etkenlerin şizofrenideki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda nöronal gelişim konusunda bilgimizin artması bize nörodejenarasyon için nöronal kaybın şart olmadığını, nöron yapısını oluşturan dendirit ve aksonlardaki değişikliklerin de nörodejenarasyona işaret edebileceğini göstermiştir. Nörodejenarasyon tanımındaki bu değişiklikler ile nörogelişimsel teori ile ilgili yeni bulguları gözden geçirme ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu yazıda her iki teoriyi destekleyen ve desteklemeyen bulgulara değinilecek ve konu bütüncül bir yaklaşım içinde tartışılmaya çalışılacaktır.

EPİDEMİYOLOJİK BULGULAR

1957 yılının sonbaharında Helsinki'de kısa süren ancak etkili olan tip 2 influenza epidemisi yaşanmıştır. Bu kısa epidemi sonrası o dönemde gebe olan

[3]"Gelişimsel" nispeten yanıltıcı bir sözcüktür. Çünkü gelişimsel patoloji, gestasyon veya hemen sonrası başlaması ve doğum sonrası da devam etmesi gerektiği düşünülebilir. Ancak, burada daha statik anlamda kullanılmaktadır. Gestasyon sonrası süreç daha az dikkate alınmaktadır

[4]Her ne kadar ilk çalışmalarda gliosis izlenmiş ise de daha sonra bu bulguların kullanılan fiksasyon ve boyama yöntemlerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Gliosis, gestasyondan 20 hafta sonra oluşabilecek doku kayıplarını onarmak amacı ile gelişebilir. Bu zamandan önce oluşacak olan nöronal kayıplarda gliosis görülme olasılığı daha düşüktür.

kadınların takipleri ilginç sonuçlar vermiştir. Bu 5 haftalık epidemi döneminde 2. trimesterinda olan gebelerin çocuklarında kontrol grubuna göre şizofreni tanısı daha yüksek bulunmuştur (7). İnfluenza epidemileri oldukça ender görülen epidemilerdir ve şizofreni insidansını ne oranda artırdığı ise bilinmemektedir. Başka çalışmalarda da influenza virüsünün şizofreni riskini artırdığına ilişkin bulgular elde edilmiştir (8,9). İnfluenza virüsünün yol açtığı nöronal hasar ve etiopatoloji bu bölümün konusu olmadığı için değinilmeyecektir. Bununla beraber anne karnındayken dışardan bir etkenin şizofreni riskini artırıyor olması nörogelişimsel teori için önemi bir kanıttır. Benzer kanıtlar II. Dünya Savaşı sırasında Hollanda da 1944-45 kışında açlık çeken ve o dönemde gebe olan annelerden elde edilmiştir. Buradaki ilginç bir bulgu açlığın ikinci trimesterdr değil de, birinci trimesterde çekiliyor olması şizofreni riskini artırmaktadır (10).

KLİNİK BULGULAR

A. Premorbid Dönem

Çok eskiden beri şizofreni tanısı alan hastaların hastalanmadan önceki dönemde (premorbid) şizotipal ve şizoid belirtiler gösterdikleri bilinmektedir. Her ne kadar bu durum genel toplumdan çok daha yüksek ise de sistemli incelemelerde, sonradan hastalanan kişilerde bu oranın ancak %10 civarında kaldığı görülmektedir (11,12). Diğer taraftan şizotipal bozukluk belirtileri şizofreni hastalarının hastalanmayan akrabalarında daha sık olarak görülmektedir. Bu durum, genetik yatkınlıkla beraber şizofreni spektrumu fikrini akla getirmektedir (13).

Yüksek riskli çocukların takiplerinde daha sonra şizofreni tanısı alanlarda hafif fiziksel anomali, sosyal, motor ve bilişsel belirtilerinde[5] anormallikler bildirilmiştir (14-17). Hafif fiziksel bozuklukların 1. ve 2. trimesterde gelişen ve nöral krestten köken alan yapılarda olduğu görülmektedir. Hafif fiziksel anormallikler en sık elde, yüzde ve ayaklarda (yüksek damak, gözyaşı kanallarının arasının fazlaca açık veya dar olması, kulaklarda anomali, parmaklar arasında perde) görülmektedir. Şizofreni hastalarında ikinci trimesterde oluşan ve parmak izinin oluşmasını sağlayan deri yapılarında ikizlerine göre azalma, sağ ve sol el arasında asimetri bulunmaktadır. Bu yapıların arasındaki asimetri anne karnındaki büyüme sırasında ciddi bir gelişimsel anomaliyi işaret etmektedir. Yukardaki verilerin ayrıntılı incelenmesi sonucunda hastaların normal topluma göre daha yüksek oranlarda anomali göstermelerine rağmen sadece 1/3'ün hafif fiziksel anomali gösterdiği

[5]Bu konu bilişsel işlevlerin tartışıldığı bölümde ayrıntıları ile verilmektedir.

anlaşılmıştır (18). Diğer bilişsel kayıpların hastalık öncesi orta düzeyde olduğu ve normal sınırlar içinde kaldığı gözlenmektedir (16,17).

Sonuç olarak hastaların büyük bir kısmı hastalanmadan önce normal sınırlarda fiziksel, sosyal, motor ve bilişsel performans göstermektedirler. Diğer daha küçük bir grup hastada ise hastalık başlamadan çok önce bazı belirtilere rastlanmaktadır.

B. Hastalık Süreci

Şizofrenide "klinik yıkım" kendisini negatif, pozitif ve bilişsel belirtilerde süreklilliğin devamı ve şiddette artma ile gösterir. Bu duruma sosyal ve işlevsel kapasitede azalma eşlik eder. Klinik yıkım ile aktif psikotik dönemlerin şiddeti ve süresi arasında ilişki bulunmuştur (19). Bu ilişki özellikle ilk epizotta en belirgin olarak izlenmektedir (20). Diğer nörodejeratif hastalıkların aksine bu yıkım hastayı paralize eden ve ölüme kadar götüren bir yıkım değildir. Genellikle ilk beş yılın sonunda bu yıkımın şiddetinde azalma meydana gelir. İlk beş yılın sonunda gelişen alevlenmelerde yıkım çok daha az görülür (21) (Şekil 1-Tablo 1). Sonuç olarak, şizofrenide hastalık süreci dikkate alınarak iki dönem olduğu söylenebilir; hastalığın yıkım ile giden ilk dönemi ve hastalığın yıkımının etkilerinin izlendiği ikinci dönem (22-24).

Hastalığın süreci izlendiğinde belirti dağılımında da zaman içinde değişiklikler olduğu izlenmektedir. İlk yıllarda sanrılar ve halüsinasyonlar daha belirgin iken, hastalığın ilerleyen yıllarında negatif belirtilerin, çağrışım bozukluklarının, motor bozuklukların ve uygunsuz duygulanımın daha belirgin olduğu izlenmektedir (12,26,27). Paranoid ve farklılaşmamış tip şizofreni gençler arasında daha sık izlenirken, kronik hastalarda katatonik, dezorganize ve defisit tip şizofreni daha fazla görülmektedir.

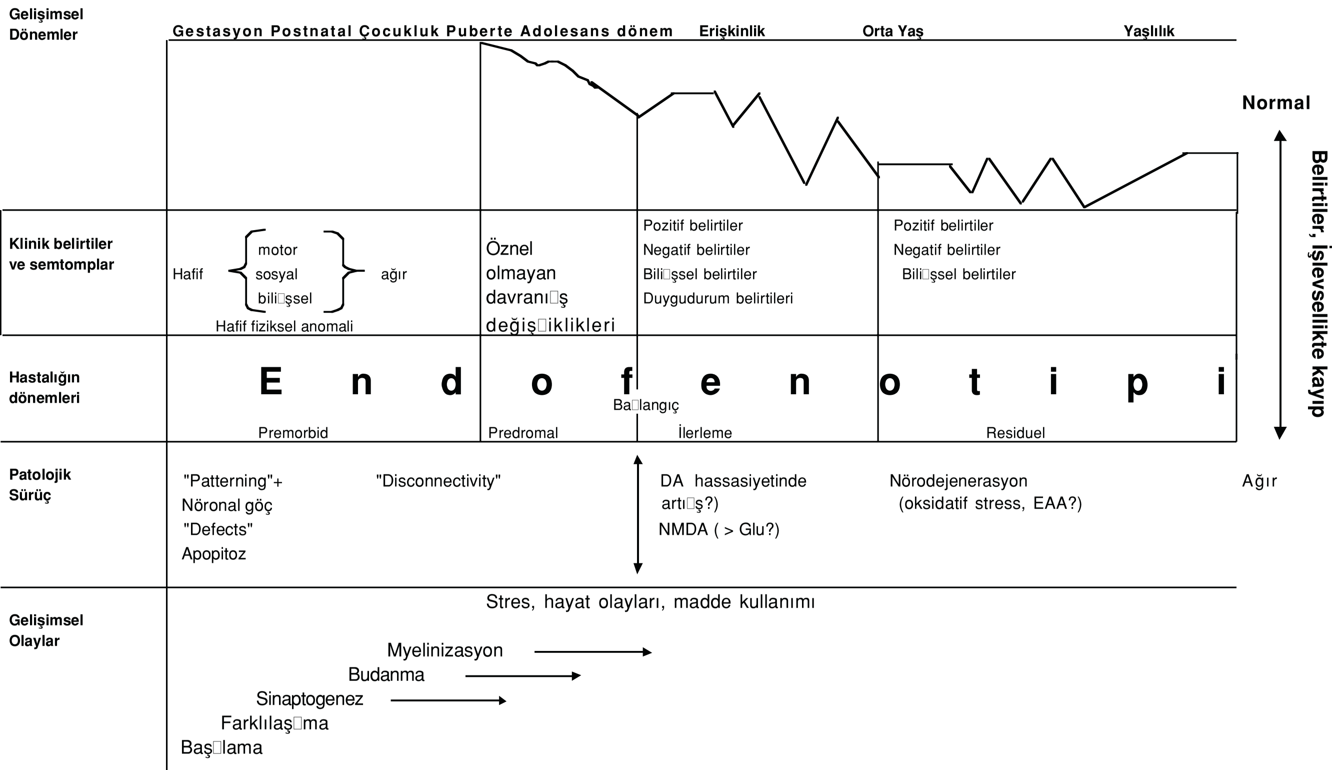
Sonuç olarak en azından bir grup hastada (kötü gidiş belirleyicileri ağırlıkta olan) hastalık belirgin yıkım ve belirtilerde olumsuz değişim ile gitmektedir. Diğer bir grup hastada ise süreç daha az yıkıma ve işlev kaybına neden olmaktadır. Bazı araştırıcılar antipsikotiklerin ilerleyen yıkımı en azından azalttığını ileri sürmektedir (28,29). Dezorganize ve katatonik alttiplerdeki azalmanın antipsikotik kullanma sürecinin sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu konuda en belirgin bulgular ilk epizod çalışmalarından gelmektedir. Bu çalışmalarda tedavi öncesi devam eden psikotik dönemin gidişi doğrudan etkilediği gösterilmiştir (30,31). İlk epizod sonrası devam eden tedavinin alevlenmeleri azalttığı ve işlev kaybını en aza indirdiği düşünülmektedir (32).

*Tablo 1: Şizofrenide patolojik ve klinik süreçler **

Hastalık Dönemi	Gelişimsel dönem	Klinik belirtiler	Patolojik süreç	Tedavi
Premorbid	Gebelik, çocukluk, erken ergenlik dönemi	Hafif fizksel anomali, motor koordinasyonda bozukluk, bilişel işlevlerde ılımlı bozukluk, sosyal iletişim sorunları	Nörogelişimsel: sinaptik anomaliler	Şu anda kanıtlanmış tedavi yok, muhtemel gen tedavisi
Prodrom	Ergenlik ve erken erişkinlik	Öznel olmayan duygudurum belirtileri, anksiyete, disfori, duygulanımda dalgalanma, irritabilite, uyku sorunları, dikkat ve konsantrasyon sorunları, şüphecilik, illüzyonlar, majik düşünce, davranış değişiklikleri, madde kullanımı, sosyal çekilme, zihinsel uğraşlar		Şu anda kanıtlanmış tedavi yok, destekleyici ve stres azaltıcı tedaviler, muhtemel tedaviler: GABA agonistleri, NMDA allosterik modülatörleri, antioksidanlar, atipik nöroleptikler
Başlama/Yıkım	Ergenlik ve erken erişkinlik	Psikoz, bilişsel işlevlerde kayıplar, negatif belirtiler, sosyal yetersizlikle	Glutamat ve dopamin ile meso-limbik-cortikal-striatal devrelerin hassas hale gelmesi	Antipsikotik ilaçlar, nöroprotektif ajanlar
Süreğenlik	Erişkinlik, orta yaş ve yaşlşlşk	Negatif belirtiler, bilişsel işlevlerde kayıplar, psikoz	Kısıtlı nörotoksite sonucu nöropil kaybı, kortiko-limbik striatal devrelerde apopitozun indüklenmesi	Antipsikotikler ve adjuvan ilaçlar

GABA: -aminobutrik asit, NMDA: N-metil-D-aspartat

*Lieberman ve ark . The early stages of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology and therapeutic approaches Biological Psychiatry 2001, 884-897.



Şekil 1: Şizofrendie patofizyolojik ve klinik süreç. Ayrıntılar için tablo 1'e bakın

C. Bilişsel İşlevler

Şizofreni hastalarının birçok alanda bilişsel işlevlerinin yetersiz olduğu eskiden beri bilinmektedir. Özellikle sözel bellek, faal bellek, dikkat ve yönetsel işlevlerde bu kayıplar daha belirgindir (33). Daha önce de belirtildiği gibi hastalık öncesi dönemde bu işlev kayıpları normal sınırlar içinde kalırken ilk epizod sonrası bu işlevlerdeki kayıp 75 persentile kadar düşmektedir (34-36). Bazı hastalarda kayıp daha da belirgin olmaktadır. İlk epizod sonrası bilişsel yetersizliklerde daha fazla kayıp olmadığını hatta kısmen düzelme olduğunu bulan araştırmalar bulunmaktadır[6] (36,37). Bilişsel işlevleri inceleyen çalışmaların bir kısmında işlevlerdeki kayıplarda artma izlenmez iken, bazı çalışmalarda ilk epizod sonrası bilişsel kayıplar ile kronik hastalarda gelişmiş bilişsel kayıplar karşılaştırılmış ve kronik hastaların kayıplarının daha ağır olduğu bulunmuştur (15,38,39). Son çalışmalarda kronik grubu oluşturan hastaların genel şizofreni hastalarına göre daha kötü gidişe sahip hastalar olduğu ve bu hastaların bilişsel işlevlerinin daha en başından itibaren kötü olabileceği de önemli bir ihtimaldir.

NÖROBİYOLOJİK BULGULAR

Birçok klinik bulgu şizofrenide nörodejerasyonu göstermesine rağmen nörobiyolojik bulgular bu düşünceyi pek fazla desteklememektedir. Yeni bulgular ise dejeneratif sürecin farkı bir yönde olabileceğini göstermektedir.

A. Beyin Görüntüleme Çalışmalar

Yapılan çok sayıdaki çalışmada şizofreni tanısı almış hastaların beyinlerinde normal topluma göre belirli farklılıklar izlenmiştir. Bu farklılıklar en belirgin olarak hippokampusta, temporal ve frontal kortekste, talamusta ve lateral ventriküllerdedir (40). Bu değişikliklerin bir hipoplazi mi (gelişmede bir sorun) yoksa atrofi mi olduğu halen cevaplanmamış bir sorudur. Kavum septum pellusidi, collosal agenezi ve gri madde heterotropileri gibi bazı nörogelişimsel anomaliler nörogelimsel hipotezi destekleyen bulgulardır (41). Nörogelişimsel hipotezi destekleyen diğer önemli bir bulgu ise yüksek risk gösteren bebeklerin anne karnında yapılan ultrasonlarında ventrikülleri diğer fetuslara göre daha geniş bulunmuş olmasıdır (42).

İlk epizod çalışmalarında beyin görüntüleme bulgularının izlenmesi, bu değişikliklerin en azından hastalığın başından beri var olduğunu ve antipsikotik

---

[6]Bu görüş premorbid dönemde de bilişsel eksiklikler olduğunu destekleyen fikre uymakla beraber yukarıda belirtilen yıkımın ilk epizod sonrası en belirgin olduğu fikri ile çelişmemektedir. Yıkım olarak tanımlanan durum, yukarıda da belirtildiği üzere bilişsel işlevler dışında da birçok bileşeni bulunmaktadır-

kullanmaya veya uzun süre hastanede yatmaya bağlı olmadığını göstermektedir (43). İlk epizod hastaları ile kronik ve yineleyici epizodlar geçiren hastalar karşılaştırıldığında kronik hastalarda daha fazla değişiklik görülmektedir. Bununla beraber izlenen değişikliklerin hastalık süresi ve belirtileri ile ilişkisi bulunamamıştır (44).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda çok sayıda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalara genel anlamda bakıldığında, özellikle son zamanlarda daha gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda gri madde yapılarında zaman içinde değişme izlenmiştir (Tablo 2). Özellikle erken veya çocukluk döneminde başlayan şizofrenide kortikal gri maddede ve ventriküllerde değişiklik izlenmiştir (23,37,45,46). İlerleyici değişiklikler kötü prognoz ve ağır belirtiler gösteren hastalarda daha belirgindir (37). Özellikle son yıllarda yapılan çocukluk veya ergenlik döneminde tanı almış hastalarda yapılan çalışmalardan çok önemli bulgular elde edilmiştir. Thompson ve arkadaşları (47) ergenlik dönemlerinde hastalanan kişilerde başlangıcın takibinde kortikal, parietal, temporal (özellikle superior temporal girus) gri madde kayıpları tespit etmişlerdir. Parietal lobta izlenen kayıp genetik etkilerden bağımsız çevresel etmenler ile ilişki olarak izlenmektedir.[7] Sporn ve arkadaşları (48) şizofreni tanısını çocukluk döneminde alan hastaları takip ettikleri çalışmada frontal lobta gri maddede beklenen gelişmenin olmadığını izlemişlerdir. Bu çalışmanın diğer çok ilginç ve önemli bir bulgusu, hastaların ergenlik döneminde verilerinin elde edilmesi ile bulunmuştur. Normal ergenlerin frontal, parietal ve temporal loblarında bu dönemde izlenen budanma sebebi ile bir hacim azalması meydana gelmektedir. Sadece frontal lobtaki budanma ve gelişimde hacimsel olarak geri kalma belirgindir. Thompson ve arkadaşları ile Sporn ve arkadaşlarının verilerindeki farklılık bir çok nedene dayanmaktadır. Sporn ve arkadaşları çocukluk dönemi hastalarını takip ederken, Thompson ve arkadaşları ise ergenlikte tanı alan hastaları izlemişlerdir. Her iki çalışmalarında kontrol grupları karşılaştırmalar açısından önemli farklılıklar içermektedir.

Beyaz maddenin bu değişime ne kadar paralellik gösterdiği ise tam olarak bilinmemektedir. Beyaz maddeyi oluşturan myelin yapısında kısmen bir bozulma olduğu bilinmektedir. Bu bozulmanın beyaz maddeyi oluşturan nöronların hedeflerine doğru bağlantı yaptığını varsaysak bile yeterli miktarda ve şiddette ileti ulaştırmadığını ileri sürmek yanlış olmayacaktır.

Beynin metabolizmasını ölçmemiz konusunda bize yardımcı olan Positron Emisyon Tomografisi (PET) ile yapılan çalışmalarda en sık bildirilen bulgu

[7]Bu çalışmada kontrol grubu olarak aile bireyleri ve ikizler alınmıştır.

Tablo 2: Gri madde değişikliklerini araştıran çalışmalar (Weinberger ve McClure 2002'den düzeltilerek alınmıştşr)

Araştırmacı	**İlk görüntüleme yaşı (ort, yıl)**	**İzlem süresi (ort,yıl)**	**İlerleyici değişiklik gösteren beyin bölgesi**	**Maksimum % değişiklik (yılda)**	**Değişiklik izlenmeyen yada tersi değişikliklerin izlendiği beyin bölgeleri**	**Klinik değişiklik ile korelasyon**
DeLisi ve ark., 1992, 1995, 1997, 1998	26.4	1, 4, 4.7	Sol lateral ventrikül Sol ve sağ serebral hemisferler Sağ serebellum Korpus kallosum (istmus)	(+) 3.0 (-) 1.42 (sağ) (-) 2.2 (-) 1.14	Sağ ve sol temporal loblar Sağ ve sol üst temporal girus Sağ ve sol hippokampüs/amigdala Sağ ve sol kaudat	Klinik ölçümler ile ventrikül veya serebral hemisfer hacimlerinde değişiklik arasında anlamlı korelasyon yok, tüm hastaların belirtilerinde iyiye gidiş
Rapaport ve ark, 1997	14.8	2	Total serebrum Lateral ventriküller ve VBO (sol > sağ) Kaudat Globus pallidus Talamik alan	(-) 2.58 (+) 9.7 (-) 4.1 (-) 9.9 (-) 7.1	------	Tüm hastaların belirtilerinde iyiye gidiş
Jacobsen ve ark, 1998	15.2	2	Total serebrum Sağ temporal lob Üst temporal girus (tüm) Üst-arka temporal girus Sağ üst-öntemporal girus Sol hippokampüs	(-) 2.30 (-) 4.15 (-) 3.7 (-) 4.3 (-) 3.2 (-) 7.15	Sol temporal lob Sol üst-ön temporal girus Sol ve sağ amigdala Sağ hippokampüs	Temporal lob hacminde azalma ile hezeyan, halüsinasyon veya negatif belirtiler arasında anlamlı korelasyon yok, tüm hastaların belirtilerinde iyiye gidiş
Nair ve ark, 1997	31.3	2	Lateral ventriküller	(+) 12.48	------	Rapor edilmemiş
Garver ve ark.l, 2000	35.8	2.6	------		Yan ventriküller Tüm beyin	Azalmış ventriküler ve artmış total beyin hacimleri ile belirtilerin kötüleşmesi korele
Gur et al, 1998	29.2	2.5	Frontal lob (sol > sağ) Temporal lob (sol > sağ)	(-) 4.2 (sol) (-) 3.4 (sol)	Tüm beyin Beyin-omurilik sıvısı boşlukları	Tedavi görmüş hastalarda azalmış frontal ve temporal lob hacimleri ile bir çok belirtide iyileşme arasında korelasyon, tüm hastaların belirtilerinde iyiye gidiş
Davis ve ark., 1998	39.5	5.1	VBO (sol > sağ) (Kraeplinan hastalarda)	(+) 3.3	------	Kraeplinian olmayan hastalarda ventrikül/beyin oranındaki değişiklik ile negatif belirtiler arasında anlamlı korelasyon yok
Lieberman ve ark, 2001	26	1.5	Kötü gidişli hastalarda serebral korteks Kötü gidişli hastalarda toplam ventriküller	(-) 0.42 (kadınlar) (-) 5.4	Tüm hastalarda kaudat çekirdek Tüm hastalarda hippokampüs Tüm hastalarda serebral korteks Tüm hastalarda toplam ventriküller İyi gidişli hastalarda tüm ventriküller İyi gidişli hastalarda serebral korteks Kötü gidişli hastalarda hippokampüs	Total ventrikül ve serebral korteksde artış kötü gidiş ile korele; serebral korteks ve hippokampüsde artış iyi gidiş ile korele
Mathalon ve ark, 2001	39.4	3.6	Prefrontal sulkus Sağ prefrontal gri madde Sağ frontal sulkus Sol frontal gri cevher Üst-arka temporal sulkus Üst-arka temporal gri cevher Sol lateral ventrikül	(+) 6.63 (sol) (-) 2.12 (+) 2.71 (-) 1.72 (+) 9.65 (sol) (-) 3.35 (sağ) (+) 12.96	Sol prefrontal gri madde Sol frontal sulcus Sağ frontal gri madde Üst-ön temporal sulkus Sağ üst-ön temporal gri madde	Tüm hastaların belirtilerinde iyiye gidiş

VBO: Ventrikül - beyin oranı

frontal kortekste azalmış metabolizma hızıdır. Bu durum sadece dinlenme sırasında değil, aynı zamanda beynin ön bölgelerine verilen ödevler sırasında da çıkmaktadır (4,49). Hipofrontalite gibi klasik bir bulgu ilk epizod hastalarında ise görülmemektedir. İlk epizod da ise daha sık olarak hiperfrontalite izlenmektedir (50,51). Bu bulgular akla yapısal çalışmalarda ilerleyici bir lezyon olmasa da işlevsel anlamda ilk epizod hastalar ile kronik hastaların beyinlerinde zaman için de özellikle frontal bölge için değişiklikler olduğunu göstermektedir.

B. Postmortem Çalışmalar

Postmortem çalışmalar birçok açıdan nörogelişimsel teoriyi desteklemektedir. Öncelikle dejenerasyona yönelik olarak izlenen gliosis hastaların beyinlerinde izlenmemektedir. Bu durumda oluşan hasarın son trimesterden önce gelişmiş olması gerekmektedir. Hastaların beyinlerinde diğer dejenaratif hastalıkların tersine plaklar veya nörofibriler yumaklar izlenmemektedir (52). Bu tip dejeneratif izlerin izlenmediği hücre ölümü apopitozda görülmektedir. Apopitoz bir çok şekilde uyarılabilir. NMDA reseptörleri aracılığıyla hücre içine yüksek miktarlarda Ca++ un sitoplazmaya girmesi ile oksijen radikallerinin oluşmasına ve apopitotik “caspase”lerin aktive olmasına neden olmaktadırlar. Bu dizgenin apopitoz ve hücre ölümü ile sonuçlanması şart değildir (53). Nöronal yapının bütünlüğün bozulması ile sonuçlanabilir. Goldman-Rakic ve Selemon (54) kortikal III. katmanda nöronal ve glial hücre miktarında değişme olmadan sitoplazmik atrofi ve nöropillerde azalma olduğunu göstermişlerdir. Özellikle nöropillerde azalma olması nöronların birbirleriyle iletişiminde sorunlar olduğunu göstermektedir.

C. Nöronları kendilerini yenileme mekanizmaları

Beyinden Köken Alan Nörotrofik Faktör (BDNF) nöronların yaşaması, farklılaşması ve sinaptik bağlantı geliştirmesi için gerekli bir moleküldür. Stres ile yakın ilişki içindedir. Stres ile beraber azalır. Dışardan verilmesi durumunda ise stresin yol açtığı etkileri azaltır veya ortadan kaldırır. Nöronal hasarın belirgin olarak izlendiği şizofrenide BDNF’in hippokampal bölgelerde ve serumda düzeyleri düşük tespit edilmiştir (55,56). Kendi labaratuarımızda Dr. Pırıldar ile yaptığımız çalışmalarda düşük BDNF düzeylerini doğrular bulgular elde ettik. Hastaların tedaviye cevap vermesine rağmen BDNF düzeylerinde bir değişiklik tespit etmedik.[8] Bazı atipik antipsikotikler farklı etkiler gösterebileceğime dair bazı bulgular elde etmemize rağmen, 5-HT2 reseptör bokajının bu etkiden bağımsız olduğunu gördük Normal şahıslarda 5-HT2 blokajı ile beraber BDNF düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Ancak, potent

[8]Depresyon hastalarında düşük BDNF düzeyleri tedaviye tanıt ile beraber artmaktadır.

5-HT2 reseptör blokör etkisi olan risperidon ile tedavi gören ve remisyona giren hastalarda BDNF'in yükselememesi, normal sürecin şizofreni hastalarında hasarlı olduğunu göstermektedir.

YENİ BİR NÖRODEJENERASYON MODELİ

Magnetik rezonanas spektroskopi görüntüleme (MRS) çalışmalarında, frontal ve temporal bölgelerde N-asetil-aspartat (NAA) düzeyleri düşük bulunmuştur (57-59). NAA, hücre sayısını ve yoğunluğunu yansıtan bir belirleyicidir. Aynı zamanda enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle genel anlamda hücresel işlevlerin düzenliliğini de yansıtır. Antipsikotik tedavi ile beraber hastaların dorsolateral prefrontal kortekslerinde yükselme görülür (60). Diğer bir MRS bulgusu ise fosfomonoesterlerde (PME) azalma ile beraber artan fosfodiesterlerdir (PDE). PME'lerin azalması membran fosfolipid yapımının azalmasına işaret ederken, PDE'lerin artması ise, hücre membranın yıkımını yansıtmaktadır. PME düzeyleri hastalığın bütün evrelerinde azalmış bulunurken, PDE düzeylerinin yükselmesi sadece birinci epizod sırasında görülmektedir (61). Bu bulgu yukarıda üzerinde durduğumuz en belirgin nörodejenerasyonun birinci epizod sırasında olduğu teorisini desteklemektedir.

Şizofrenide nörodejenerasyona yol açabilecek birçok mekanizma tarif edilmiştir. Özellikle NMDA reseptörlerinin hipo veya hiperaktif olmaları ile ilgili olanlar en fazla dikkati çeken mekanizmalardır (62,63). Postmortem çalışmalar kısmında bahsedildiği gibi, NMDA reseptörleri takip eden dizgi sonunda nöronlarda hasarlara yol açabilmektedir. GABA'erjik sistemin dahil olduğu diğer teoriler, glutamaterjik teoriler ile birleştirildiğinde daha ilgi çekici hale gelmektedir (64). Diğer taraftan antioksitatif mekanizmaların yetersizliği ve membran metabolizma bozuklukları da nöronal yıkımda rol oynuyor izlenimi vermektedir (65,66).

Sonuç

Şizofrenide nörogelişimsel teori doğum öncesi bir etkenin şizofreniye yol açtığını iddia etmektedir. Bu teori bir çok bulgu ile desteklenirken, halen nasıl bir etkenin bu kadar karmaşık bir hastalığa yol açtığını gösteren bir preklinik model geliştirilememiştir (67). Diğer yandan hastalığın özellikle ilk epizod sonrası sonra belirgin dejeneranasyona yol açtığını gösteren veriler çok kısıtlıdır. Son yıllarda yapılan görüntüleme çalışmaları çocukluk ve ergenlik dönemi gibi erken başlayan hastalarda frontal ve parietal loblarda gri madde kaybı göstermişlerdir. Parietal lob değişiklikleri genetik yükten bağımsız iken, frontal lob genetik etki altındadır (68). Bu bulgular ile beraber nöronların

plastisitesi hakkındaki bilgilerimizin gelişmesi ile nörodejenerasyona bakış açımız da değişmektedir.

Sonuç olarak, prenatal dönemde ilk adımları atılan süreç ilk epizod öncesi ve süresince sürmektedir ve patogenezin oturması ile hastalığın kendisi ortaya çıkmaktadır. Hastalığın başlangıcından sonra meydana gelen gelişmeler ise –bugünkü verilere göre- kötü prognoz gösteren daha küçük bir grup ile sınırlı kalmaktadır.

Kaynaklar:

1. Nasrallah HA, Olson SC, McCalley-Whitters M, Chapman S, Jacoby CG. Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia: a preliminary follow-up study. Arch Gen Psychiatry 1986;43:157-159.
2. Illowsky BP, Juliano DM, Bigelow LB, Weinberger DR. Stability of CT scan findings: results of an 8-year follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:209-213.
3. Vita A, Sacchetti E, Valvasori G, Cazzulio CL. Brain morphology in schizophrenia: a 2- to 5-year follow-up study. Acta Psychiatry Scand 1988;78:618-621.
4. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987;44:660-669
5. Bloom FE. Advancing a neurodevelopmental origin for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1993;50:224-227
6. Lewis DA. Development of the prefrontal cortex during adolescence: Insights into vulnerable neural circuits in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1997;16:358-398.
7. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO & Bonett D . Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. Arch Gen Psychology 1986;45:189-192.
8. Barr CE, Mednick SA, Munck-Jorgenson P. Maternal influenza and schizophrenic births. Arch Gen Psychiatry 1990;47:869-874.
9. O'Callaghan, E, Sham P, Takei N, Glover G, Murray RM. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. Lancet 1991;337:1248-1250.
10. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, Gorman JM. Schizophrenia after prenatal famine. Arch Gen Psychiatry 1996;53:25-31.
11. Huber G, Gross G, Shuttler R, Linz M. Longtidinal studies of schizophrenic patients : Schizophr Bull 1980;6:592-605.
12. Pfohl B, Winokur G: The evolution of symptoms in institutionialized hebephrenic/catatonic schizophrenics. Br J Psychiatry 1982;141:567-572
13. Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia: a current genetic-epidemiologic perspective. Schizophr Bull 1193;19:261-285.
14. Walker E, Savoie T, Davis D. Neuromotor precursors of schizophrenia. Schizophr Bull 1994;20:441-451.
15. Waddington JL, Scully PJ, Youssef HA. Developmental trajectory and disease progression in schizophrenia: The conundrum, and insights from a 12-year prospective study in the Monaghan 101. Schiz Res 1997;23:107-118.
16. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in British 1946 birth cohort. Lancet 1994;344:1398-1402.

17. Done DJ, Crow TJ, Johnstone EC, Sacker A. Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: Social adjustment at ages 7 and 11. BMJ 1994;309:699-703
18. Green M, Satz P, Christenson C. Minor physical abnormalities in schizophrenic patients, bipolar patients and their siblings. Schizophrenia Bull 1994;20:433-449.
19. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. Schizophr Bull 1991;17:325-351.
20. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR Duration of psychosis and out-come in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 1992;49:1183-1188.
21. Lieberman JA, Sheitman B, Chakos M, Robinson D, Schooler N, Keith S. The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: A clinical and pathophysiological perspective. J Clin Psychopharmacol 1998;18:20S-24S.
22. Lieberman JA, Alvir JM, Koreen A, Geisler S, Chakos M, Sheitman B, Woerner M Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1996;14:13S-21S.
23. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. Biol Psychiatry 2001;49:487-499.
24. McGlashan TH. A selective review recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. Schizophrenia Bull 1988;14:515-542.
25. Chatterjee and Lieberman (in press): Studies of first episode schizophrenia: A comprehensive review. In: McGorry P, Jackson H, editors: The Recognition and Management of Early Psychosis. Cambridge (UK): Cambridge University Press.
26. McGlashan TH, Fenton WS. Subtype progression and pathophysiologic deterioration in early schizophrenia. Schizophrenia Bull 1993;19:71-84.
27. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. Am J Psychiatry 1994;151:351-356.
28. Morrison JR. Changes in subtype diagnosis of schizophrenia: 1920-1966 Am J Psychiatry 1974;131:674-677.
29. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C and Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. Am J Psychiatry 1994;151:1409-1416.
30. Szymanski SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ, Gur RE. Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 1996;153:519-525.
31. Robinson D, Woerner M, Alvir J, Bilder R, Goldman R, Geisler S, ve ark. Predictors of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 1999;156;544-549.
32. Davis JM, Andriukaitis S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. J Clin Psychopharmacol 1986;6:2S-10S.
33. Goldberg TE, Gold JM. Neurocognitive deficits in schizophrenia. In: Schizophrenia. Hirsch SR, Weinberger DR, editors:Oxford:Blackwell 1995; pp 146-162.
34. Bilder RM, Lipschutz-Broch, Reiter G, Geisler SH, Mayerhoff DI, Lieberman JA. Intellectual deficits in fisrt-episode schizophrenia. Evidence for progressive deterioration. Schizophr Bull 1992;18:437-488.
35. Saykin AJ, Shtase DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, ve ark. Neuropsychological deficits in neuroleptic-naive patients with first-epizode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1994;51;124-131.
36. Hoff AL, Riordan H, O'Donnel DW, Morris L, Delisi LE. Neuropsychological functioning in first-episode schizophreniform patients. Am J Psychiatry 1992;149:898-903.

37. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. Arch Gen Psychiatry 1998;55:145-152.
38. Heaton R, Paulsen JS McAdams LA, Kuck J, Zisook S, Braff D, et al Neuropsychological deficits in schizophrenia. Arch Gen Psych 1994;51:469-476.
39. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Sequential crossectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. Psychol Med 1995;25:849-857.
40. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. 2001 A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr Res. 15;49(1-2):1-52.
41. Waddington JL, Buckley PF. The Neurodevelopmental Basis of Schizophrenia. Austin (TX): Landes. 1996
42. Gilmore JH, van Tol J, Kliewer MA, Silva SG, Cohen SB, Hertzberg BS, Chescheir NC. 1998 Mild ventriculomegaly detected in utero with ultrasound: clinical associations and implications for schizophrenia. Schizophr Res. 9;33(3):133-40.
43. Lieberman JA, Bogerts B, Degreef G, Ashtari M, Alvir J (1992): Qualitative assessment of brain morphology in acute and chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 149:784-794.
44. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment , anti-psychotic drugs and schizophrenia: A search for common ground. Schizophrenia Res 1995;53:11-15.
45. DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, Lee G, Shedlack Keder, Smith AM, Grimson R. A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. Biol Psychiatry. 1995;38:349-360.
46. Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, ve ark. Childhood-onset schizophrenia: Progressive ventricular change during adolescence. Arch Gen Psych 1997;54:897-903.
47. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL. 2001 Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A. 25;98(20):11650-5.
48. Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, Jeffries NO, Lenane M, Gochman P, Clasen LS, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL. 2003 Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. Am J Psychiatry. 160(12):2181-9.
49. Franzen G, Ingvar DH. Absence of activation in frontal structures during psychological testing ofchronic schziophrenics. J of Neurol, Neurosurg and Psych 1975;1027-1032.
50. Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C, Brown GM, Kaplan R, ve ark. Increased frontal and deduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia. Pscyc Res 1989;28:119-133.
51. Busbaum MS, Harier RJ, Potkin SG, Neuchterlein K, Bracha HS, Katz M, ve ark. Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never medicated schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1992;49:935-42.
52. Purohid DP, Perl DP, Haroutunian V, Powchik P, Davidson M, Davis KL. Alzheimer disease and related neurodegenerative diseases in elderly patients with schizophrenia: A postmortem neuropathologic study of 100 cases. Arch Gen Psychiatry 1998;55:205-211.
53. Mattson MP, Keller JN, Begley JG. Evidence for synapticapoptosis. Exper Neurology 1998;153:34-48

54. Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. Schiz Bull 1997;23:437-458.
55. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, Nawa H. 2002 Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. Psychiatry Res. 31;110(3):249-57.
56. Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K, Koizumi S, Wakabayashi K, Takahashi H, Someya T, Nawa H. 2000 Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. Mol Psychiatry. 5(3):293- 300.
57. Akbarian S, Bunney WE, Potkins SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lob of schizophrenics implies disturbances of cortical development. Arch Gen Psychiatry 1993;50:169-177
58. Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, Gruber S, Cohen BM. Temporal lobe proton magnetic resonance spectroscopy of patients with first-epizode psycosis. Am J Psychiatry 1995;152:444-446.
59. Shioiri T, Hamakawa H, Kato T, Murashita J, Fujii K, Inubushi T, ve ark. Proton magnetic resonance spectroscopy ofthe basal ganglia in patients with schizophrenia: A preliminary report. Schizoprenia Res 1996;22:19-26.
60. Bertolino A, Nawroz S, Mattay VVS, Barnett AS, Duyn JH, Moonen CT ve ark. Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. Am J Psychiatry 1996: 153:1554-1563.
61. Stanley JA, Drost DJ, Williamson PC, Thompson RT. The use of a priori knowledge to quantify short echo in vivo IH MR spectra. Magn Reson Med 1995;34:17-24.
62. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1995;52:157-159
63. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. Science 1993;262:689-695.
64. Benes FM. Is there a neuroanatomic basis for schizophrenia? An old question revisited. The Neurosci 1995;1:104-115.
65. HorrobinDF, Glen AIM, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizoprenia. Schizoprenia Res 1994;13:195-207.
66. Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness: some speculations. Arch Gen Psychiatry 1991;48:1097-1106.
67. Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary Pathogenetic mechanism. Am J Psychiatry 1998;155:1661-1670

Bu yazının yazılması sırasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr Fisun Akdeniz'e teşekkür ederiz

Bölüm 8

NÖROPATOLOJİK BULGULAR

Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Şizofrenide, geçtiğimiz bir asırdan daha fazla bir süre içinde, nöropatolojik bulgulara ilişkin yüzlerce çalışma yapılmıştır. Ancak hemen söylemek gerekir ki, bütün bu çalışmaların sonunda henüz bir görüş birliği oluşturulamamıştır. Adı geçen araştırmalar, medulla spinalis dahil, merkezi sinir sistemi (MSS) nin her bölgesine ait bulgular vermiştir. Öte yandan, yapılan araştırmalar yalnızca MSS ile sınırlı kalmamış, vücudun diğer bir kısım organlarını da kapsamıştır. Örneğin Buscani, şizofrenide hepatosellüler değişiklikler ve hücre kaybı tesbit ederken; Lewis ve Mott, over, testis, tiroid ve adrenal bezde anormallikler bildirmişlerdir. Genellikle perifere ilişkin bu bulgular, özellikle de karaciğere ilişkin değişikliklerin MSS anormalliklerine, örneğin kortikal nöron kaybına paralel gittiği bildirilmiştir. Diğer yandan ilk çalışmalarda, hem perifere hem de MSS ye ait değişikliklerin, gastroentestinal sistemden kaynaklanan aminlerin "otoentoksikasyonu"na bağlı olduğu söylenmiştir.

Klinik nöropatoloji çalışmaları, beynin motor ve duyu gibi primer fonksiyonlarıyla beraber nörolojik bozuklukları da anlamakta önemli ve tutarlı veriler sunmakla beraber, konu şizofreni olduğunda aynı tutarlılığı gösterememektedir. Bunun nedenleri arasında, daha önceki konularda söz edildiği üzere, şizofreninin tanı ve tanımlanmasında az çok bugün de geçerli olan, ancak özellikle geçmiş yıllarda belli bir karmaşanın yaşanması ve patojenez ve/veya etyolojide homojenitenin bulunmaması sayılabilir. Bu, patojenez için olmasa bile en azından etyoloji için daha bir doğrudur.

Nasıl ki parkinsonizmde enflamatuvar, toksik, vasküler, farmakolojik ve idiopatik faktörler etyolojik farklılık yaratsa bile klinik bir karmaşa yaşanmazsa, bunun gibi şizofrenide de etyolojik farklılıklara rağmen klinik bir sorun bulunmaması gerekir. Bu nedenle, bütün diğer biyolojik verilerde olduğu gibi, nöropatolojik bulgularda da tutarlı sonuçların alınamaması, şizofreninin tanınma ve tanımlamasında sorun yaratmamalıdır.

Nöropatolojik çalışmalar önce neokortekste yapılmış, ancak daha sonraları beynin derin yapılarına kaydırılmıştır. Derin yapılar içinde de özellikle diensefalon ve limbik sistem öncelik almıştır. Ancak bu bölgelerin normal fonksiyonunun kortekse göre daha az bilinmesi, şizofreni ve benzeri "hastalık"

koşullarındaki bozuklukların anlaşılmasını daha bir güçleştirmiştir. Yine belirtmek gerekir ki, beynin total hacminin %1 lik bölümü dahi 20.000.000 "mikroskopik saha" içerir. Bu durumda, şizofrenik hastalarda mikroskopla rastgele inceleme yapmanın anlamsızlığı ortadadır. Onun için yapılacak inceleme daha çok nöronların büyüklüğü, nöron sayısı, glial hücrelerin ve bazı önemli nukleus ya da traktusların durumunu araştırmaya yönelmelidir. Şizofrenide ilk nöropatolojik bulgular şöyle özetlenebilir.

Şizofrenide İlk Nöropatolojik Bulgular

1871 yılında Hecker, şizofrenideki nöropatolojiyi tek bir olgu bildirimiyle şöyle vermiştir: "Hebefrenide kortekste siyaha kayan bir renk değişikliği ile pia ve serebellumda hiperemi vardır ve ventriküller genişlemiştir". 1874'de Kahlbaum ilk kez "katatoni" terimini kullanmış ve bunlarda araknoid ve beyin dokusunda eksüdaların bulunduğunu, kronik olgularda ise organize epandimal eksudalarla birlikte beyin dokusunun retraksiyona uğradığını bildirmiştir. 1884'de Meynert (hem psikiyatr hemde nöropatologdur), psikoz ve frontal korteks atrofisinin beraberliğinden bahsetmiştir. Geçen yüzyılın sonlarına doğru Kraepelin'in, Masel'in deyimi olan "demantia praecox" terimini alıp şizofreni için kullanmaya başlaması ile birlikte şizofrenide nörolojik ve nöropatolojik bir değerlendirme yapılabilmeye başlandı.

Kraepelin şizofreniyi MSS'nin yaygın ve dejeneratif bir hastalığı olarak tanımlamıştır. Bu tanım Alzheimer ve Nissl tarafından da desteklenmiştir. Alzheimer, psikotik vakalarda kortikal nöron kaybıyla birlikte , korteksin derin katlarında ganglion hücrelerde bir organizasyon bozukluğu başladığını ve bu bozulmanın glial reaksiyonlara neden olduğunu bildirmiştir. Kraepelin de, psikotik olgularda daha önce Nissl tarafından bildirilmiş olan "Lipoid dekompanzasyon"un özellikle korteksin 2. ve 3. katlarında meydana geldiğini işaret etmiştir. Kortikal nöron kaybı her zaman glial bir reaksiyonla beraber olmaktadır. Gliozis olmaksızın nöron kaybının olduğu olguları yorumlamak güç olmakla beraber; bu durumla hastalığın ilk devrelerinde karşılaşıldığına işaret edilmiştir. Yine Alzheimer, daha sonraki çalışmalarında, frontal korteksin 2. ve 3. katlarında yer alıp korteks içi bağlantılar yapan piramidal hücrelerin demantia praecoxda büyük değişiklikler oluşturduğunu ve bu piramidal hücrelerin apikal uzantılarının "yönelme" bozukluğu gösterdiğini, bu duruma da hücre kaybı ve lipoid dejenerasyonunun eşlik ettiğini belirtmiştir.

Birinci Dünya Savaşı sırasında ise Southard, semptom analizi yaparak nöropatolojik bulguları karşılaştırmıştır. Ona göre, sanrıları olanların daha çok

frontal, katatoniklerin parietal ve işitsel hallusinasyonları olanların da temporal lob lezyonları mevcuttur. Buna rağmen Southard, saf paranoya olgularında herhangi bir MSS anormalliği bildirmemiştir. Ancak yukarıda bildirilen patolojilerin ensefalit, paralitik demans ve diğer nörolojik bozukluklarda da görülmesi, bu bulguların şizofreniye özel olamayacağını düşündürmüştür.

1922 de, Busconia, nöronal dejenerasyonun korteksten daha çok beyaz cevher, globus pallidus, ve talamusta olduğunu bildirmiştir. Yine Buscanio'ya göre, globus pallidus lezyonları katatoni, serebellumun dentat nükleus lezyonları da katalepsi ile beraberdir. Josephy'nin 1923'deki bulguları ise, frontal korteksin 3. ve 5. katlarında glial proliferasyon ve enflamasyon olmaksızın bir nöron kaybı olduğu yolundadır.

Glial proliferasyon olmaksızın nöron kaybının görülmesi Josephy'yi, şizofrenide primer nöropatolojik proçesin kortikal nöron kaybı olduğundan şüpheye düşürmüştür. 1920'li yıllarda yapılan yüzlerce otopsi sonunda demantia praecoxda, özellikle frontal lobda belirgin bir atrofi olduğu, beyin ağırlığının azaldığı ve buna neden olan esas faktörün de vasküler hipoplazi olduğu bildirilmiştir. Ancak ilginç olarak Bamfort 1929'da, 6 genç katatonik olguda beyin ağırlığının 1500 grama kadar arttığını bildirmiştir. Bu dönemde yapılan çalışmaları Adolf Meyer "Beynin küçük bir parçasına bakarak psikiyatrik tanı koymaya kalkışmak" olarak nitelendirmiştir.

1924'de Dunlop, nisbeten küçük bir grup "dementia praecox" olgusunda, standardize edilmiş yöntemlerle çalıştı. Olguların tamamı 40 yaşının altındaydı ve otopsi ölümden çok kısa bir süre sonra yapıldı. Dunlop olgularında, daha önce de bildirilmiş olan, lipoid dejenerasyon, sklerotik hücreler ve bozulmuş nükleus yapısı olduğunu söyledi. Ancak bu değişikliklerden bazılarının (özellikle lipoid dejenerasyonun) alkol fiksasyonuna bağlı olabileceğini araştırıcı kendisi ifade etmiştir. Yaklaşık on yıl sonra Conn ve Spielmeyer, histopatolojik bulguların bir kısmının agoni anındaki, beyin iskemi ve hipoperfüzyonuna bağlı olduğunu da kanıtlamışlardır. O nedenle bu dönemde postmortem histopatolojik bulguların önemi azalmıştır. Korteksten diensefalona kayan çalışmalarla birlikte, hipotalamusta glial plaklarla beraber nöronal değişiklikler ve tuber cinereumda nöron kaybı olduğu gözlenmiştir (Dide 1934 ve Morgan 1935).

Beyin iskemisinin yarattığı olumsuz değişiklikleri ortadan kaldıran çalışmalar, psikocerrahinin kullanılmaya başlanması ile ortadan kalkmıştır. Böylece beyin dokusunun biyopsi "specimen"leri incelenerek daha doğrudan sonuçlar almak

mümkün olmuştur. Praper, "Karanlık saha mikroskopisi" ile nöronlarda 1 mikron büyüklüğünde hareketli inklüzyon cisimcikleri olduğunu bildirmiştir.

Önceki çalışmalar içinde ilginç olabilecek bir diğer bulgu da Rozin'e aittir. Araştırıcı, lökoensefalopatilere benzer şekilde katatoniklerde simetrik lober demiyelinizasyon bildirmiştir.

1952'de Roma'da yapılan ilk uluslararası Nöropatoloji kongresi, Vogst'un geliştirdiği yeni metodlarla yapılan çalışmaların tartışıldığı ilginç bir ortam yaratmıştır. Vogst bütün beyin bölgelerinden 10-20 mikrometre kalınlığında aldığı kesitlerle şizofrenik hastaların beynini incelemiş ve bunların beyninde diffüz hücre kaybından çok, nöronlarda önemli boşluklar, küçülmüş hücreler, sitoplazmik vakuolizasyon, lipoid skleroz ve şişmiş hücreler bulduğunu bildirmiştir. Bulguların daha çok frontal ve temporal korteks ile talamus ve ön beyin bölgelerinde yerleşik olduğunu vurgulamıştır.

Aynı kongrede Bruetsch, hastaların bir alt grubunda (yaklaşık tüm şizofrenlerin 1/90'u), otopside meningial ve kortikal damarlarda romatik tıkayıcı endarterit bulunduğunu bildirmişdir. Aynı şekilde, şizofrenide romatizmal etyoloji teorisine, bu hastalarda romatik endokarditin eşlik ettiği nöronal dejenerasyon bulgusundan söz ederek, dolaylı biçimde Horst da katılmıştır.

Yeni Bulgular

Şizofrenide ilk dönemlerde görülen patognomonik bir lezyon yakalama ve daha çok kortekste çalışma isteği yerini daha çok derin yapılarda çalışmaya ve belkide daha az iddialı olabilecek bulgular yakalamaya bırakmıştır. Şizofreni, bugün için MSS'de bir ya da birkaç noktada görülebilecek bir lezyona doğrudan bağlı "nörolojik bir defisit" değildir. Araştırmalar daha çok, şizofreniye eşlik eden MSS bulgularını küçük değişiklikler biçiminde de olsa tespit edip doğru biçimde ortaya koyabilmeyi başarmak çabasındadır. Elektron mikroskopisi gibi yeni teknoloji ve yeni boyama yöntemleri bize bu fırsatı vermektedir ve bu yönde bilinen pek çok araştırma hatırı sayılır bir mesafe kaydetmiştir.

Buttlar-Brentano, çalışmalarını daha çok bazal ön beyin bölgesi dediğimiz substantia innominata üzerine yoğunlaştırmıştır. Bu bölge Meynert'in bazal nükleusunu kapsar ve kolinerjik nöronlardan yoğun bir sahadır. Araştırıcı bu bölgedeki kolinerjik nöronların küçüldüğünü ve muhtemelen bu durumun konjenital olduğunu bildirmiştir.

Tatetsu, prefrontal korteksteki (10. saha) nöron dendritlerinin kalın ve sayıca artmış, aksonlarının ise yalnızca kalınlaşmış olduğunu, bu durumun da bozulmuş nöronal metabolizmaya bağlı bulunduğunu göstermiştir.

Yaşlı şizofrenlerde, senil değişimlerle olandan daha fazla beyin atrofisi; buna karşılık genç şizofrenlerde yalnızca glial fibriller bulunmuştur.

Son yirmi yılda diensefalona yönelmiş çalışmalara rağmen, Calor ve Miyokama gibi araştırıcıların da korteksde çalıştığını görüyoruz. İlk araştırıcı, özellikle yaşlı hastalarda korteksin IV. ve V. katlarında nöron sayısında azalma ve bu katmanların kalınlığında düşme tespit ederken, bu değişikliklerin daha çok ön beyin bölgelerinde belirgin olduğunu göstermiştir. Ancak, yine de, bulgularının şizofreniye özel olmadığını, tabloya ilave olmuş demansın da bulguların ortaya çıkmasında belirleyici olabileceğini bildirmiştir.

İkinci araştırıcı ise, şizofrenlerin frontal girusundaki nöron ve oligodendroglialarda ultrastrüktürel değişiklikler tespit etmiştir. Bu değişiklikler, daha çok golgi cisimcikleri, anormal tübüler membranöz yapılar ve sinaptik bozulmalar şeklinde görülmüştür. Bu ultrastrüktürel değişiklikler Miyakama tarafından enzimatik bozukluklara atfedilmiştir.

70'li yıllarda, ponsun medial retiküler bölgesinde herpes ensefalitine benzer bulgular veren (glial proliferasyon) çalışmalarla, serebellum vermisinde atrofi bildirilen çalışmalar yapılmıştır.

Hipokampusa gelince; Kovelman ve başka araştırıcalar, şizofren hastalarda bu bölgenin piramidal hücrelerinin apikal uzantılarında düzensiz dağılım tespit etmişlerdir. Bu, Weinberger'in eski bulgularına terstir. Benzer düzensizlikler Substantia innominata'nın ansae peducularis çekirdeğinde, talamus, nükleus akkümbens, putamen ve nükleus kaudatusta da gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılmış önemli çalışmalardan birisi, Holzer boyama tekniğiyle Stevens tarafından yapılmış ve şizofrenlerin 3/4'ünde periventriküler diensefalon, periakuaduktal mezensefalon ve substantia innominata'da patolojik gliozis ile globus pallidus kalsifikasyonları tespit edilmiştir. Kontrollerde ise bu değişiklikler yok denecek kadar azdır.

Daha yeni çalışmalarda, şizofrenlerde amigdal, hipokampus ve pallidum internumda bir küçülme gözlenirken, putamen, nukleus kaudatus ve stria terminalisin "bed" nukleusunda hacim olarak bir değişiklik görülmemiştir.

Şizofrenlerin klinik tablosu, mental ve nörolojik muayeneleri, bu hastaların duygulanım, düşünce, uyku, algı, göz hareketleri v.b. gibi fonksiyonların entegresyonunu sağlayan beyin merkezlerini (hipotalamus, üst beyin sapı, septum, amigdal, hipokampus ve limbik bölge subkortikal çekirdekleri) kapsayan bir ensefalopati geçirdiklerini düşündürmüştür. Şizofrenideki dopamin (DA) hipotezi ile beraber değerlendirildiğinde, bu hastalarda hücre kaybı gliozisin en yoğun bulunduğu yerlerde (dorsomedial talamus, beyin sapı, hipotalamus ve periventriküler-periakuaduktal bölgeler) DA jik projeksiyonların olması anlamlı bulunmuştur. Bu bölgeler, neostriatum ve limbik striatumun DA içeren hücrelerinden yoğun projeksiyon alırlar. Şizofrenlerdeki nöropatolojik bulguların çoğu, yatan hastalardan postmortem olarak elde edilmiştir. Bu hastalar, genellikle hastanede uzun süre yatarak tedavi görmüş kişilerdir. Bu nedenle oluşan değişikliklerin şizofreniye ilişkin primer lezyonlar olduğu şüphelidir. Bunlar uygulanan tedaviye de bağlı olabilir. Örneğin, Elektrokonvülsif Tedavi (EKT) alan hastaların hemen tamamında gliozis görülürken, EKT almayanların ancak yarısında gliozis oluşmaktadır. Yine globus pallidusdaki nöron kaybıyla katatoni arasındaki ilişki, hem postmortem bulgulardan, hem de bilateral globus pallidus nfarktlarında görülen katatoniye benzer tablodan anlaşılmıştır.

Zaman zaman yaşlı kişilerin beyinlerinde "corpora amylacea" denilen homojen cisimciklere rastlanır. Bu cisimcikler, normal yaşlanmanın bulgusudur. Ancak bu cisimcikler genellikle nöronal bir kayıpla birliktedir. Glukojen depo hastalığı ile birlikte ve seyrek olarak da çocuklarda, ya da genç erişkinlerde dejeneratif bir hastalık yokken de görülebilir. Bu cisimciklerin bazı genç şizofrenlerde dorsal amigdal ve stria terminalisin "bed" nükleusunda da görüldüğü bildirilmiştir (Austin 1976). "Corpora amylacea" cisimciklerinin hem dejeneratif hastalıklarda hem de şizofrenlerde görülmesi, şizofreninin dejeneratif bir hastalık olduğu şüphesini verir.

Kronik tüberküloz menenjit geçiren hastaların büyük kısmında beyin ventriküllerinde "epandimal granül" ler bulunur. Bu granüllerin normallerde ve bazı dahili hastalıklarda da görüldüğü bildirilmekle beraber, iki granül tipi arasında farklılıklar bulunmaktadır. Epandimal granülasyon 1 den 4'e kadar derecelendirildiğinde, (derecelendirme, histolojik kesitlere ve granülasyonun yaygınlığına göre yapılır) 1. dereceden daha yüksek derecede puan alanların genellikle şizofrenler olduğu görülmüştür. Bu durum bizi şizofrenlerde geçirilmiş enflamatuar bir ensefalopati olabileceği şüphesine götürür. Uhl 1979'da, Stria terminalis liflerinin bir tridekapeptid olan nörotensin ihtiva ettiklerini bildirmiştir. Aynı yolakta enkefalin ve Vazoaktif İntestinal Peptid (VİP) de bulunmaktadır.

Öte yandan nöroleptiklerle beraber enkefalin ve nörotensinde bir artış gözlenmektedir. Nörotensin ilginç olarak nöroleptiklerin bazı etkilerini taklit ederek (örneğin amfetamince yaratılmış lokomotor aktiviteyi bloke eder) endojen bir nöroleptik gibi davranır. Daha önce stria terminaliste şizofrenlerde gliozis olduğu bildirilmişti. Stria terminalisteki bu gliozis olayı aynı bölgedeki nörotensin nörotransmisyonunu bozar ve bu bölgede sonlanan kateşolaminerjik yollarda kompansatuvar bir artışa, ya da aşırı duyarlılığa neden olur. Stria terminalisteki gliozizin psikozda patojenik rol oynamasının nedeni bu durum olabilir.

Şizofreninin viral bir etyolojisi bulunduğunu savunanlar, yukarda bahsedilen gliozis'e değindikten sonra şu noktalara dikkat çekmektedirler. Şizofreni, remisyon ve alevlenmelerle giden, progresyon gösteren, sinsi ya da ani başlangıçlı bir tablodur. Bu yapısıyla multipl skleroza yakından benzer. Rus araştırıcıların şizofreniyi alt gruplara ayıran sınıflamalarında, hastalığın kliniğinden çok progressif özellikleri dikkate alınır. Bunlara göre şizofreni 3 alt gruba ayrılır : Periyodik, değişken, ilerleyici.

Hastalığın progressif karakterini belirleyen bu alt gruplar onun otoimmün ve enfeksiyöz niteliklerini çağrıştırır gibidir. Bu yöndeki araştırıcıların güçlü dayanak noktalarından birisi de hep söylendiği gibi, bu hastaların daha çok kış aylarında doğmaları ve hastalığın kuzey ülkelerinde tropikal ülkelerden daha sık bulunmasıdır.

Farklı immün özellikleri bulunan farklı kişilerde, MSS'nin viral enfeksiyonları ya Jacob-Creutzfeldt hastalığında olduğu gibi yavaş ve derece derece ilerleyen, ya da herpes enfeksiyonlarında olduğu gibi rekürenslerle giden bir tablo gösterir. Şizofrenide viral etyolojiden bahseden araştırıcılar, her iki tür enfeksiyonun da hastalıkta rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Albrecht, 1980'de, kronik şizofrenlerin bir kısmında BOS/serum sitomegalovirus (CMV) antikorlarının arttığını tespit etmiştir. Ancak bu bulgudan yola çıkarak yapılan ve yeni ölmüş şizofrenlerin beyninin hayvanlara inoküle edildiği, ya da doku kültürü yapıldığı çalışmalarda herhangi bir enfeksiyöz ajan tespit edilememiştir. CMV'a karşı antikorlar erişkin popülasyonun %65'inde bulunmaktadır. Bu oldukça yüksek bir orandır ve toplumun büyük kesiminin bu virusla daha önceden karşılaştığını gösterir. CMV büyük oranda asemptomatik bir konumdadır ve immün zayıflık halleriyle, immünosupressif kullanımda zaman zaman gebelikte aktive olur. (şüpheli gebelerde %10 oranında idrarda CMV bulunabileceği bildirilmiştir).

Konjenital CMV enfeksiyonları, fetus beyninde periventriküler yıkıma ve gliosize neden olabilir ve bu durum giderek zeka geriliği ve sağırlığa yol açar. Bir virusa karşı hipoimmünitenin genetik geçiş gösterdiği duyarlı kişilerde adolesan dönemdeki hormonal değişiklikler, stres ve gebelikle birlikte gelen immünosüpresif durumlarda viral enfeksiyon alevlenir ve değişik ailelerin içinde blok halinde şizofreniklerin arttığı gözlenir.

Ancak, Fred Plum'ın şizofreniyi "nöropatologların kendi mezarlarını kazabilecekleri alan" olarak göstermesinden anlıyoruz ki, bu alanda çalışmak oldukça güç ve risklidir. Bulunmuş pekçok bulgu çoğu kez senil değişikliklere ilişkindir. Fakat yine de şizofren hastaların subjektif yakınmaları, silik nörolojik belirtileri ve histopatolojik değerlendirmeleri birlikte ele alındığında, limbik önbeyin bölgesi ile frontal lobda nöropatolojik değişiklikler olduğu öngörülebilir. Bu değişmeler, subepandimal bölgelerde belirgin gliozis ve dejenerasyon biçimindedir.

Kaynaklar:

1. Austin. J., Sakari M, : Disorders of Glycogen and Related Macromolecules in the Nervous System içinde Hadbook of Clinical Neurology (PJ Vinken and G. W. Bryn eds). North-Holland Publishing Co. Oxford England. 1976.
2. Buscanio V.M. : Acta Neurol 8,1, 1953.
3. Colon E.J. : Acta Neuropathol. 20. 1 1972
4. Kovelman J.A., Scheibel AB, Biol Psychiatry 19. 1601, 1984.
5. Lewis N.D.C. : The constitutional factors in demantia preacox with particular attention, to the circulatory system and to some of the endocrine glands. Monograph series No :35 Nervous and Mental Disease Publishing Company. Washington 1923.
6. Miyakama T., Sumiyoshi S., Dishimaru M., et al. : Acta Neuropathol. 20, 67, 1972.
7. Mott F.W. : Br. Med J. 2, 737 1919
8. Stevens J.R. : Arch Gen Psychiatry 39, 1131, 1982.
9. Uhl. G. R.: Snyden S.H., Brain Res. 161, 522-526 1979.
10. Von Buttlar- Brentoto K. : J. Nerv. Ment. Dis 116, 646, 1952.

Bölüm 9

FARMAKOGENETİK

Doç. Dr. Hasan HERKEN

Farmakogenetik terimi, ilaç yan etkilerinin genetik faktörlere bağlanmasıyla ortaya çıkmıştır, ve ilaca yanıtta kişiden-kişiye değişen farklılıkların genetik temelini araştırır. Şimdiye kadar farmakogenetik araştırmaların odak noktası, tek bir gen etkisinden kaynaklanan alışılmadık ya da uç ilaç yanıtları olmuştur. 'İnsan genom projesi' ve moleküler genetik çalışmalardaki yakın dönemdeki gelişmeler, insan genomundaki bütün genleri, ilaç güvenliği ve etkinliğindeki çeşitliliklerle bağlantılı olarak ilaç metabolizması, ilaç hedefleri ve reseptör sonrası ikincil haberci sistemlerin genlerini de içerecek şekilde çalışmak için alışılmadık bir fırsat sunmaktadır. Farmakogenetik rehberlikli olarak yapılan ilaç araştırma ve geliştirme, ilaçların geniş bir hasta topluluğuna hitap edecek şekildeki geleneksel tarzdan uzaklaşılması, optimal etki gösterecekleri hastalık alt gruplarına yönelik ilaç geliştirilmesinin önünü açabilecektir (1). Farmakogenetik araştırmalar, ilaç tedavilerinin sonuçlarındaki belirsizlikleri azaltacak ve ileride ilaç zehirlenme riskini ortadan kaldırabilecek rasyonel bir çatı sağlayabilir (2).

Farmakogenomi

Geleneksel olarak farmakogenetik bulguların odağı, tek bir gen etkisinin sonucunda beklenmedik ve nadir görülen ilaç yan etkileri olmuştur. Farmakogenomi ise yeni bir kavramdır. İlaca verilen yanıtta daha ince ve süregiden değişikliklerin kalıtımsal temelini açıklamaya çalışmaktadır (3).

Farmakogenetiğe benzer şekilde, farmakogenomiğin amacı, ilaç etkinliği-güvenliğinin ve çeşitliliğinin, moleküler genetik temelinin tam olarak belirlenmesidir. Fakat farmakogenomi, ilaçları metabolize eden enzimleri, ilaç hedef sistemlerini ve reseptör sonrası ikincil haberci sistem genleride dahil olmak üzere, insan genomundaki bütün genleri de içine alacak şekilde farmakogenetiği genişletir.

Farmakogenomikte yaygın olarak kullanılan 2 deneysel yaklaşım vardır. Bunlardan ilki hedef gendeki polimorfizm sıklığının verilen ilaca yanıt verenler ile vermeyenlerin karşılaştırıldığı 'aday gen' stratejisidir. Bu çalışmaların sınırlılığı, aday genlerin çalışma ilacının hedeflediği hastalığın patofizyolojisi

ve/veya verilen ilacın tahmin edilen etki mekanizmasına bağlı olarak seçilmesidir. Bu nedenle aday gen tekniğinin başarısı bu varsayımların geçerliliğine bağlıdır. Bu yüzden de halihazırdaki bilgimizle tahmin edilemeyen ilaç etki mekanizması veya hastalığın biyolojisi hakkında yeni genleri tanımlayamaz. İkinci yaklaşım genom boyunca genetik belirleyicilerle yapılan ilaç yanıt fenotipleri arasındaki çalışmalardır.

Tek nükleotid polimorfizmi (TNP) genomik ilişkilendirme çalışmalarında en yaygın kullanılan belirleyicidir (marker). %1'den daha az sıklıkta olan nadir alellerin tek nükleotid polimorfizmi olarak adlandırılması yanlıştır. Tüm insan genomunun 1 milyon tek nükleotid polimorfizmi içerdiği düşünülmektedir (4). Bu nedenle TNP'ler yoğun ve bilgi verici işaretleri taşımaktadır. TNP'ler poligenik farmakolojik ayırd edici özelliklerle ilişkili olduğu tüm geni kapsayacak şekilde kullanılabilirler (1). Yine TNP'ler bialelik tabiatlarından ötürü, yüksek genotipleme işlemine tabi tutulabilirler (5). Bu çalışmaların önemli bir avantajı ilaç etki mekanizmaları konusunda varsayımlar taşımamalarıdır. Bu nedenle ilaç yanıtıyla ilgili tanımlanmamış yeni genleri keşfetmeye yardımcı olabilir. Bu tip çalışmaların teknik ayrıntılarına girmek bu yazının amacını aştığından burada fazla teknik ayrıntıdan bahsedilmeyecektir. DNA mikroarray gibi teknikler sayesinde bu tür çalışmalar artık kolayca yapılabilmektedir.

Genetik faktörler, hem ilaç metabolizmasını (farmakokinetik), hem de hedef organdaki ilaca yanıtı (farmakodinamik) etkilemektedir. Bugüne kadar, ilaçları metabolize eden (İME) enzimleri kodlayan farmakokinetik gen faktörleri, farmakodinamik gen faktörlerinden daha fazla çalışılmıştır. İlaçları metabolize eden enzimlerin aktiviteleri, bireyler arasındaki genetik yapı farklılığı nedeniyle değişebilmektedir. Enzim aktivitesindeki farklılık ise ilacın farmakokinetiğinde, dolayısıyla eliminasyonunda değişikliklere yol açabilir (6,7). Metabolizmadan sorumlu enzimlerdeki genetik polimorfizm nedeniyle ilacın terapötik konsantrasyonundan daha düşük düzeyde olması, yani ilaç etkisinin azalması veya daha yüksek konsantrasyonda olması, yani toksik etkilerin ortaya çıkması söz konusu olabilir. Bu değişkenlik terapötik indeksi dar olan ilaçları kullanan bireyler için ciddi sonuçlar doğurabilir.

Farmakogenetik araştırmalarla polimorfizmi saptanan enzimlerin aktivitelerindeki değişiklikler göz önüne alınarak ilaçların optimal seçimi, spesifik yan etkilere duyarlı hasta gruplarının tanınması, ilaç başlangıç ve idame dozlarının bireyselleştirilmesi ve bazı hastalıklara yakalanma risklerinin ve ilaç yan etkilerinin önceden bilinmesi mümkün olmaktadır. Bu araştırmalarla,

bireylerin ilaçlarla daha rasyonel tedavisine ve bazı risklerden korunmasına çalışılmaktadır (8-10).

Sitokrom P450 Enzim Sistemi (CYP Sistemi)

CYP sistemi özellikle karaciğerde ve başka dokularda (örneğin, intestinal mukoza, akciğer, böbrek, beyin, lenfosit, placenta vb..) düzgün yüzeyli endoplazmik retikulumun membranlarında bulunan bir izoenzim ailesidir (11). Bunlar tek bir demir protoporfirin IX prostetik grubu içeren heme proteinleridir. Bu enzimler prostoglandin, yağ asitleri ve steroid gibi endojen maddelerin metabolizmasının yanısıra pek çok ilaç ve egzojen bileşiklerin oksidatif metabolizmasından sorumludur. Bunlar amino asid sekanslarındaki benzerliklere göre ailelere, alt ailelere ve izoenzimlere sistematik olarak ayrılmış ve adlandırılmışlardır. İlk arapça numara 'aile'yi tanımlar (aile üyeleri arasında sekans benzerliği >%40 bulunmaktadır) diğer numara da münferit izoenzimleri tanımlar. ilaç metabolizmasındaki ana insan CYP'leri 1, 2 ve 3'üncü ve bunların spesifik izoformları olan 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 enzimleridir (12). Her CYP izoformu spesifik bir gen ürünüdür ve geniş bir substrat spesifitesine sahiptir. (Tablo-1)

İlaç etkisinde değişkenliğe neden olan CYP izo-enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesinde bireyler arası belirgin farklılıklar vardır, ki en önemli problemlerden birisi de tedavinin yürütülmesindeki zorluklardır. Bu tür değişkenliği etkileyen faktörlerin başında, genetik olarak belirlenen faktörler (genetik polimorfizm), fizyolojik yapı, patolojik durumlar ve çevresel etmenler yer almaktadır. CYP izoformlarını kodlayan bir kısım genler mutasyondan kaynaklanan farklı alellere sahiptir. İlaç metabolize eden genlerin mutasyonu sonucu enzim aktivitesinde fazlalık ya da azlığa ya da enzimin yokluğuna neden olabilir (13). Böyle alellerin toplumun en az %1'inde görülmesine genetik polimorfizm denmektedir. Klinik öneme sahip bazı polimorfizmler CYP2D6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ve 1A2'dir.

Bir bireyin metabolik kapasitesi fenotipleme ve/veya genotipleme testleriyle belirlenebilir. Fenotipleme testleri, prob (araştırma) ilacın bireye verilmesini takiben bileşiğin ya da ana metabolitinin plazma ve idrar konsantrasyonlarındaki ölçümüyle belirlenir. Bunların oranları (metabolik oran: MO) enzim aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Genotipleme ise polimorik izoenzimleri kodlayan genlerin alelik varyantlarının moleküler biyoloji teknikleriyle tespit edilmesi esasına dayanmaktadır.

Genetik mutasyonlar:

- Bütün bir genin delesyonu,
- Genler içindeki nokta mutasyonlar,
- Genler içindeki DNA fragmanlarının delesyonu ya da insersiyonu ve
- Genlerin pek çok kopyesinin olması şeklinde olabilir ve bunlar da enzim aktivitesinde yokluk,eksiklik ya da fazlalığa yol açar (13). İlaç metabolizmasındaki polimorfizmler toplumu birkaç fenotipe ayırmaktadır: bunlar makul düzeyde metabolize ediciler, zayıf metabolize ve ultrahızlı metabolize ediciler olarak 3 gruba ayrılmaktadır (13).

Polimorfik metabolizmanın klinikle ilişkisi:

- Bileşiğin kendisi ve/veya metabolitinin farmakolojik ve toksik aktivitesine,
- İlacın terapötik indeksine,
- Polimorfik yolağın ilacın total klirensine olan katkısına ve
- Polimorfik enzimin muhtemel doyurulmasına(saturasyonuna) bağlı olarak değişmektedir.

İlaç metabolize edici enzimlerin polimorfik yapıda olmasının klinik önemi, defektif genlere homozigot sahip olanlar (yani zayıf metabolizörler, ZM) ya da amplifiye (fazla aktif) olmuş fonksiyonel genlere (ultrahızlı metabolizörler; UHM) sahip olanlar açısından oldukça önemlidir (2).

Bireyin ZM olduğu durumda, olasıdır ki, mutasyonlar ilk geçiş metabolizmasında azalmaya, biyoyararlanımda artmaya, eliminasyonda azalmaya ve dolayısıyla artmış bir etkiye sahip olunmaktadır. Eğer bir enzim ilacı aktif metabolitine çeviriyorsa ZM'lerde bu ilacın terapötik etkisinin az olacağı söylenebilir. Ultrahızlı metabolizör (UHM) bireylerde ise ZM'lerde görülenin tam tersi bir durum ortaya çıkmakta ve standart dozda verilen bir ilaçla terapötik etkinliğe ulaşamayacağı söylenebilir. İlaveten, metabolize edici enzimin biyoaktivasyonda rol alması halinde, ZM'lerde yüksek plazma düzeylerine ulaşılabilmektedir. Pek çok yan etkiyle uygun doz ayarlamasıyla üstesinden gelinebilse de, bazıları potansiyel olarak hayatı tehdit edici olabilir. Bundan dolayı, hastanın metabolik kapasitesine göre uygun dozda tedaviye başlamak bazı yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemek asıl amaç olmalıdır.

İlaç metabolizmasında rol alan Faz I ve Faz II enzimlerinden birçoğunun aktivitesi genetik kontrol altındadır. Bu nedenle ilaç metabolizmasında rol alan enzimlerin etkinliğinin bireyler arasında görülen farklılıkları genetik

polimorfizm olarak adlandırılır. Genetik polimorfizme bağlı olarak, ilaç inaktivasyon hızı ve oranı da bireyler arasında belirgin farklılıklar gösterir (14). Bu farklılıklar enzim aktivitesinde veya sentezinde artma, azalma ya da yokluk biçiminde görülür ve ilaç metabolizmasını etkiler (15,16). Enzim miktarına bağlı olarak metabolizma hızındaki değişiklikler sonucu bir yandan yetersiz ilaç tedavisi ya da ilaçlara bağlı toksik reaksiyonlar ortaya çıkabildiği gibi, diğer yandan da bazı hastalıklara yakalanma riski artmaktadır (11,17). İlaçların yanıtındaki bu farklılıklar terapötik indeksi dar olan ilaçlarla yapılan tedaviler sırasında önem kazanır.

Biyotransformasyonda rol oynayan enzimlerin yapımı ve etkileri monojenik veya polijenik biçimde kontrol edilir. Monojenik kontrol, bir kromozomda belirli bir lokusta yerleşmiş alelik genlerin kontrolü ile olur. Bir lokustaki gen çiftini oluşturan aleller birbirinin aynısı ise homozigot, farklı ise heterozigot denir. Bu tür kontrolde, fenotipik karakterin sıklık dağılımı histogramında birden fazla doruk noktası görülür (polimodal dağılım). Polimodal dağılımın en basit şekli bimodal dağılımdır. Bimodal dağılım, tek bir lokusta bulunan iki alelik genle kontrol edilir. Bu dağılımda yavaş ve hızlı metabolizör olmak üzere iki fenotip görülür (11,18).

Polijenik kontrolde ise birden çok lokusta yerleşmiş genlerle kontrol vardır ve her lokustaki gen, fenotipik karakterin oluşmasına kuvantal olarak katkıda bulunur. Bulunan kuvantal değer kesintisizdir ve unimodal dağılım gösterir (Gauss eğrisi) (19). Genotipik değişikliklere bağlı olarak, ilaç eliminasyonunda görülen bireyler arası kalitatif ve/veya kantitatif değişiklikler dominant (baskın) ya da resesif (çekinik) kalıtsal karakterler olarak sonraki kuşağa aktarılır. Bir alelin temsil ettiği fenotipik karakter homozigot bireyler yanında heterozigot olanlarda da ortaya çıkıyorsa dominant kalıtım adını alır. Resesif kalıtımda ise, resesif alelin temsil ettiği fenotipik karakter sadece resesif homozigot bireylerde görülür. Dominant ve resesif alelin fenotipe birlikte katkıda bulunması ile ko-dominant (yari-baskın) kalıtım oluşur. İlaçla ilgili fenotipik karakteri düzenleyen gen çifti X ve Y kromozomlarında yerleşmişse cinse bağlı kalıtım; bunların dışındaki kromozomlarda yerleşmişse otozomal kalıtım olarak adlandırılır (20). Sitokrom P450 sistemindeki en iyi bilinen polimorfizmler ise debrizokin (CYP2D6) ve mefenitoin (CYP2C19) metabolizması ile ilgili olanlardır.

Genetik Polimorfizmin Klinik Önemi

Genetik polimorfizm, ilaçların plazma düzeyini değiştiren önemli bir etkendir. Enzimi çalıştıran gendeki bazı defektler nedeniyle enzimin aktivitesinde

değişiklikler olabilir. Bu değişiklikler metabolizma hızını etkileyerek ilaçların yavaş ya da hızlı metabolize olmasına yol açarlar. İlacın terapötik indeksi ve konsantrasyonuna bağlı yanıtı, ilacın tümünün eliminasyonundaki defektif yolakların kantitatif özelliğine bağlıdır. Ayrıca, hızlı metabolizörlerde hepatik ilk geçiş metabolizmasının varlığı ve yokluğu gibi ilaçla ilgili özellikler de ilacın yanıtını değiştirebilir (21).

Beklenmeyen ilaç yan etkileri yavaş metabolizörlerde çok sık görülür. Eğer ilacın etkisi aktif metabolitine bağlı ise yavaş metabolizörlerde etki azalacaktır. Örneğin; CYP2D6 enzimi bakımından yavaş metabolizörlerde, kodein'in morfin'e dönüşümü ile oluşan analjezik etkinin, hızlı metabolizörlere göre daha az olduğu görülmüştür.Diğer yandan hızlı metabolizörlerde ilaçların eliminasyonunun hızlı olması nedeniyle, yeterli etkinin elde edilememesi riski vardır. Ön-ilaçlarda (pro-drug) ise etki daha fazla ve çabuk görülür (20).

Genetik polimorfizm yanında, birden fazla ilacın birlikte kullanılması nedeniyle oluşan ilaç etkileşimleri, hastalıklar ve yaş ilaçların metabolizmasını etkileyen diğer önemli faktörlerdir (20-22).

İlaç Etkileşimleri

İlaçların birlikte kullanılması gereken durumlarda, aralarında bazı etkileşimlerin olabileceği bilinmektedir. Bir ilaç, diğer bir ilacın biyotransformasyonuna katılan enzimleri etkileyerek vücut sıvılarındaki ve etki yerlerindeki konsantrasyonunu değiştirebilir. Bu değişime bağlı olarak ilacın etki şiddetinde ve süresinde bireyler arası farklılıklar oluşabilir. Üç veya daha fazla ilacın kombinasyonunda oluşabilecek etkileşim ise iki ilacın kombinasyonunda bilinenlerden daha karmaşık ve daha tahmin edilemez hale gelebilir. Sitokrom P450 enzimlerinin ilaçlar tarafından indüklenmesi veya inhibe edilmesi ilaç etkileşimlerinin temel mekanizmasını oluşturur (23,24).

Enzim İnhibisyonu

Aynı sitokrom P450 izoenzimleri ile okside edilen ilaçlar tedavide birlikte kullanıldıklarında kompetitif inhibisyon oluşur. İlacın inhibitör etkisinin güçlü olması, özellikle dar terapötik indeksli ilaçların birlikte kullanılmasında önem taşır. Enzim inhibitörü olan ilaç, metabolizmayı azaltması nedeniyle, o enzim tarafından inaktive edilen ilaçların etkisini artırır, etki sürelerini uzatır ve sonuçta toksik etkilerin görülmesine neden olur. Örneğin; fluvoksamin uygulanan CYP2C19 hızlı metabolizörlerine kloroguanid verilmesiyle kloroguanid'in total

klerensinde anlamlı düşüş görülmüş ve fluvoksamin'in bu bireylerde CYP2C19'u etkin biçimde inhibe ettiği bulunmuştur (23,25). Ayrıca fluvoksamin CYP1A2'yi potent bir şekilde inhibe eder ve bu enzimce elimine edilen klozapin, olanzapin ve haloperidol gibi antipsikotiklerin ve amitriptilin, klomipramin ve imipramin ve mirtazapin gibi antidepresanların kan düzeylerini yükseltir (26).

Besin komponentleri ve ilaçlar arasında da etkileşim olduğu artık kabul edilmektedir. Greyfurt suyundaki bazı maddelerin CYP3A4'ü inhibe ederek dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri ve siklosporin'in biyoyararlanımını artırdığı ve nefazodonun kan düzeyini yükselttiği bilinmektedir (21,26).

Bir enzim birden fazla ilacı metabolize edebildiği gibi, bir ilaç da birden fazla enzim aracılığıyla metabolize olabilir. Örneğin; Risperidon CYP2D6 ve CYP3A4 ile metabolize olmaktadır. Birden fazla enzimle metabolize olan ilaçlarda alternatif metabolizma yolağı oluştuğundan ilaç etkileşimleri olasılığı azalmaktadır. İlaç etkileşimleri, zor algılanabilirler ve kolay ölçülemezler. Tedavide kullanımı yeni olan ilaçlar, ve alternatif terapide kullanılan ilaçlarla diğer ilaçlar arasında ilaç etkileşimleri daha sık görülür (23).

Enzim İndüksiyonu

Enzim indüksiyonu, enzim sentezinde ve kapasitesinde artma biçiminde olur. İlaçların kendi metabolizmalarını indüklemeleri "otoindüksiyon", bir başka ilacın metabolizmasını indüklemeleri ise "heteroindüksiyon" olarak adlandırılır. CYP2D6 dışındaki tüm sitokrom P450 enzimleri indüklenebilir (21). Karbamazepin, rifampisin, glukokortikoidler gibi çeşitli ilaçlar, sigara dumanı, kirli hava, açlık, polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi kimyasallar, kömürde pişirilmiş et ve brüksel lahanası gibi bazı besinler enzim indüksiyonuna neden olurlar. Enzimin indüklenmesi, o enzimle inaktive edilen ilaçların etkinliğinde azalmayla sonuçlanır ve istenen etkinin elde edilmesi için ilaçların dozlarını artırmak gerekebilir (2). Varfarin alan hastalara fenobarbital verildiğinde, varfarin plazma konsantrasyonundaki azalma buna iyi bir örnektir. Rifampisin ise oral kontraseptiflerdeki östrojen'in metabolizmasını uyarır. Lansoprazol ve omeprazol, CYP1A2'yi indükler. Özellikle yavaş metabolizör bireylerde düşük doz omeprazol kullanılmasında bile bu etki görülmektedir (24).

İlaçların metabolizması sonucu oluşan metabolit veya metabolitlerin toksik etkileri varsa, enzimin indüklenmesiyle metabolit konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak toksik etkiler daha çabuk ortaya çıkar. Enzim indüksiyonu ile

karsinojenik bileşiklerin etkileri de değişir. Eğer karsinojenik madde metabolizma sonucunda inaktive oluyorsa enzim indüksiyonu ile karsinojenik etkisi azalır, aktive oluyorsa artar. Örneğin; sigara dumanındaki polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aril hidrokarbon hidroksilaz enzimini indükleyerek benzo[a]piren gibi bileşiklerin karsinojenik etkilerini artırırlar (20).

Sitokrom enzimleri sadece ilaçları değil, endojen bileşikleri (örn;steroidler), bitkisel ürünler ve insan yapımı çevresel toksinleri de metabolize etmektedir. Bu enzim ailesinden özellikle CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2C9 ve CYP2C19 psikotrop ilaç metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Bu enzimler aşağıda ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

CYP1A2

İnsan karaciğerinde varolan CYP'lerin yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır (27). İnsan hepatik ilaç metabolizmasında CYP1A2'ye dikkatler oldukça yoğunlaşmaktadır. Bu enzimin aktivitesi bireyler arası 40 kata kadar değişkenlik göstermektedir (26). Cinsiyet önemli bir değişkendir, kadınların erkeklerden daha düşük ortalama aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (28). Bu izoformun aktivitesi potent olarak fluvoksamin tarafından inhibe edilmekte ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar, kömürde pişirilmiş et, sigara dumanı, rifampisin, fenitoin ve daha az olarak da omeprazolle aktive olmaktadır. (Tablo 2) Son olarak CYP1A2 yi indükleyebilen iki polimorfizmin varlığı bildirilmiştir. Fakat bunun klinik yansımaları ise hala tartışmalıdır (29,30).

CYP1A2 klozapin ve olanzapinin yanı sıra pek çok tipik antipsikotiklerin metabolizmasında rol oynar. Kafkas kökenlilerle kıyaslandığında, Japon hastalara verilen olanzapin dozundan 34 saat sonra en yüksek plazma kontsantrasyon düzeyi elde edilirken, Kafkas kökenlilerde bu süre 24 saat olarak tespit edilmiştir (31). Le Marchand ve ark (32) aynı zamanda Japonlarda Kafkas kökenlilere kıyasla daha düşük CYP1A2 aktivitesi göstermiştir. Nakajima ve ark (33) kafein 3-demetilasyonuyla ölçtükleri CYP1A2 aktivitesinde bir grup Japon'da bimodal dağılım tespit etmişlerdir ki bunların %14'ü zayıf metabolizördür. Relling ve ark (28) CYP1A2 aktivitesinin beyazlara oranla siyahlarda anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (34).

Bu enzim aynı zamanda aromatik ve heterosiklik aminlerin metabolizmasında rol oynar ve sigara ile indüklenmektedir (32). Oral kontraseptifler, postmenopozal östrojen replasmanı ve gebelik CYP1A2 aktivitesini azaltmakta kadınlarda erkeklere kıyasla daha düşük olarak görülen enzim aktivitesi

östrojenin etkisiyle açıklanmaktadır (32). Le Marchand ve ark (32) aynı zamanda yeşil yapraklı sebzelerde bulunan lutein'in CYP1A2'yi inhibe ettiğini bulmuşlardır. Kafein ve parasetamol alımı CYP1A2 aktivitesini kabak, brokoli, brüksel lahanası, su teresi gibi sebzelerin alımında olduğu gibi artırmaktadır. Ancak CYP1A2 aktivitesini artırmak için günlük diyet miktarından daha fazla, örneğin 500g brokoliyi 10 gün boyunca almak gerekmektedir. Kömürde pişirilen etlerin de CYP1A2 aktivitesini artırdığı bilinmektedir.

Yukarıda anlatıldığı gibi çevresel etmenler CYP1A2 aktivitesindeki değişkenliğe katkıda bulunsa da, Le Marchand ve ark (32). Hawaii'de değişik etnik kökenli 90 denekte yaptıkları çalışmada CYP1A2 aktivitesindeki farklılığın %73'ünün, çevresel etmenler de hesaba katıldıktan sonra nedeninin açıklanamadığını belirtmektedirler. Klozapinin in vivo metabolizmasında CYP3A4,CYP2C19 ve CYP2D6 da rol oynamasına rağmen, CYP1A2 aktivitesi ile daha ilişkili görünmektedir (35). En az 350-420 ng/m'lik klozapin düzeyleri terapötik cevapla ilişkili görünmektedir (36), öte yandan nöbetler ve EEG anormallikleri de dozla birlikte artmaktadır. Çinli hastalarda kafkas kökenlilerden 30-50% daha fazla kararlı plazma klozapin konsantrasyon düzeyi tanımlanmıştır (37). Spektrumun diğer zıt ucunda, yüksek dozlara ve uyunca rağmen çok düşük klozapin düzeyleri CYP1A2 aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (38). Bu nedenle bazı bireylerde CYP2D6 ile analog olarak CYP1A2'de de ultrametabolizör bireyler olması muhtemel görünmektedir.

Son olarak, Basile ve ark (39) CYP1A2 geninin ilk intronundaki genetik polimorfizmin, ki CYP1A2'nin sigarayla indüklenebilmesine yol açar, şizofreni hastalarında tardif diskinezi (TD) riskini artırabileceğini varsaymaktadır. Ama bu hipotez başka çalışmalarla onaylanmamıştır (40).

CYP2C alt ailesi: CYP2C9 ve CYP2C19

CYP2C ailesi, total hepatik sitokromların yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır, kromozom 10'da lokalize olan genlerin en az dört izoformu saptanmıştır. Bunlar 2C8, 2C9, 2C18 ve 2C19. CYP2C9 ve CYP2C19 bunların arasında ilaç metabolizmasında en önemlileri olarak görülmektedir ve bunların amino asid sekansları %91 oranında benzerlik göstermektedir. Bundan dolayı, CYP2C9'un pek çok substratı aynı zamanda CYP2C19 tarafından da metabolize edilmektedir (26).

CYP2C9, yani CYP2C'lerin insanda en fazla bulunan izoformu, terapötik olarak bazı önemli ilaçları metabolize etmektedir (Tablo 1). CYP2C9

polimorfik yapıdadır. Hali hazırda, enzimin değişik katalitik aktivitelerini kodlayan 3 değişik alelik varyant bulunmuştur (41). Bu alellerden CYP2C9*2 ve CYPC9*3'ün frekansları kafkaslarda sırasıyla %8-12 ile %3-8 arasında değişirken, doğu toplumlarında ve siyah Afrikalılarda daha düşük bulunmuştur (41,42).

CYP2C19 antikonvulzan mefenitoinin S-enantiomerinin 4-hidroksilasyonunda rol oynamakta ve diazepam, omeprazol, proguanil, citalopram ve trisiklik antidepresanların klirensine katkıda bulunmaktadır (Tablo 1). CYP2C19 aynı zamanda ilaç metabolizmasında da polimorfik özellik göstermektedir. ZM fenotiplerinin sıklığı ırklar arasında değişkenlik göstermektedir, kafkaslarda yaklaşık %3, Asyalı topluluklarda %15-25, siyah afrikalılarda %4-7 oranında bulunmaktadır (43). ZM fenotipinden sorumlu olan aleller olarak CYP2C19*2'tür ve kafkas kökenliler ile Asya toplumları arasında en sık rastlanılanıdır (44) ve CYP2C19*3 Asya toplumlarında %12 olarak bulunurken, kafkas kökenlilerde neredeyse bulunmamaktadır (45. Ayrıntılı şekilde Tablo 3'te gösterilmiştir. Ayrıca bu enzimin nadir defekt alelleri de tanımlanmıştır (46).

Diazepamın kafkas kökenlilerde ve Korelilerdeki CYP2C19 zayıf metabolizör (ZM) bireylerdeki klirensi ultrahızlı metabolizörlerden (UHM) anlamlı olarak daha azdır (47). Ancak, Çinlilerde, UHM ve ZM grubu arasında eliminasyon yarı ömründe anlamlı olarak farklılık görülmemiştir ve bütün grupta ortalama klirens kafkas kökenlilere kıyasla göreceli olarak düşüktür. Bu çalışmanın sonucuna bakılarak 8 Çinli UHM, 7'si göreceli olarak düşük diazepam klirensli, heterozigot olabilir ki, bu da UHM ve ZM grupları arasında fark olmamasını açıklar. Alternatif olarak diazepamın farmakokinetiğindeki değişik etnik gruplardaki CYP3A4'ün enzim hızlarındaki farklılığının katkısı, bu değişik bulguları açıklayabilir. CYP2D6'da olduğu gibi, CYP2C19'da yüksek afiniteli, düşük kapasiteli bir enzim olarak çalışmaktadır ki düşük ilaç dozlarında bu daha da önemlidir. Yüksek dozlarda, çoklu dozlamda, ya da CYP2C19 yetersizliğinde, göreceli olarak yüksek kapasiteli ve düşük substrat afinitesi gösteren CYP3A4, bütün ilaç klirensindeki katkısını artırmaktadır. Schmider ve ark (48) tek dozlarda bile diazepamın klirensinin %60'ı CYP3A4 bağımlı olduğunu belirtmektedir. Çinlilerdeki göreceli olarak yüksek CYP3A4 aktivitesi düşüklüğü, düşük ortalama diazepam klirensine katkıda bulunabilir ve eğer CYP3A4 ve CYP2C19'deki polimorfizmler kosegrege(cosegregate) olmazsa ZM'ler ve UHM'ler arasındaki S-mefentoindeki diazepam klirensindeki anlamlı farklılığın olmamasına katkıda bulunabilir. Kumana ve ark. (49) bildirdiğine göre Hong Kong'lu pratisyen hekimlerin beyazlara (kafkas kökenli) kıyasla Çinlilere daha küçük dozlarda diazepam reçete etmektedir. Bu gelenek,

deneme yanılma metoduyla bulunmuş düşük klirensle uyumludur. Yine de bu enzim hali hazırda antipsikotik ilaç metabolizmasında anahtar rol oynamıyor görünmektedir.

CYP2D6

Hepatik CYP içeriğinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Sentezini kodlayan gen kromozom 22'nin uzun kolunda bulunmaktadır. Diğer enzimlere kıyasla oldukça az bulunmasına rağmen, bu izoform ilaç metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Bunların içerisinde klasik ve bazı atipik antipsikotikleri de içeren psikoaktif ilaçlar ve kardiyovasküler ilaçlar da bulunmakadır (Tablo 6). Kinidin, fluoksetin, paroksetin ve değişik fenotiazinler bu izoformun güçlü inhibitörüdür. Bu enzim tarafından metabolize edilen araştırma ilaçlarının (prob ilaç) kullanımıyla CYP2D6'nın 3 değişik aktivite düzeyi tanımlanmıştır; bir birey ultra hızlı (UHM) metabolizör, hızlı metabolizör (HM), ve zayıf metabolizör (ZM) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu enzimi kodlayan gen bölgesi polimorfik yapıdadır ve etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir (26).

CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaç verildiğinde, eğer kişi düşük enzim aktivitesine sahipse, bu ilaç kişinin kanında yüksek düzeylerde bulunacaktır ve bu yüzden yan etkilere daha fazla duyarlı olacaktır (tedaviye toleranssız). Öte yandan, UHM bireyler standart dozda bile düşük serum düzeyi gösterecekler ve tedaviye refrakter gözükeceklerdir. Bu bağlamda, gönüllülerle yapılan çalışmalarda perfenazin ve zuklopentiksol düzeyinde anlamlı yükseklik saptanmış (6) ve CYP2D6 genotipinin bilinmesi ile sürdürüm tedavilerinde oral klirensin tahmin edilebileceği gösterilmiştir (27).

Debrizokin (debrisoquine), sparteine ve dekstrometamorfan CYP2D6 için araştırma ilaçları olarak kabul edilmektedir. Polimorfik yapıda olduğu gösterilmiştir (50-53). ZM oranı kafkas kökenlilerde %3 ile 10 arasında değişirken doğu toplumlarında bu oran yaklaşık % 2 civarındadır. ZM özelliğe sahip olan üç mutasyona uğramış allel, CYP2D6*3, CYP2D6*4 ve CYP2D6*5, kafkas kökenlilerde ZM alellerinin %90-95'ine denk gelmektedir. ZM ile en ilişkili fenotip CYP2D6*4'tür. Kafkas kökenlilerin yaklaşık %21'inde bulunmaktadır (18). CYP2D6*4 Asya kökenlilerde neredeyse yoktur, bu da bu Asyalı topluluklarda ZM'lerin düşük insidansını açıklayabilmektedir (50,55). Öte yandan, ultrahızlı metabolizörlükten sorumlu olan CYP2D6*10'un Asya kökenliler arasındaki yüksek frekansı (%50'ye kadar varmaktadır) ve kafkas kökenlilerde neredeyse bulunmaması göreceli düşük enzim aktivitesini açıklayabilir. CYP2D6*5 alelinin sıklığı, ki CYP2D6 geninin tamamının

delesyonuyla oluşmaktadır, yaklaşık oranı %4-6'dır (8) ve değişik etnik gruplar arasında benzerlik arzetmektedir. Defekt aleller için heterozigot olan bireyler homozigot UHM'lerden daha yüksek medyan MO'suna sahiptir (56,57). İlaveten fonksiyonel olarak CYP2D6*2nin duplikasyonu ya da multiduplikasyonu ki, CYP2D6 aktivitesinde artışa neden olduğu tanımlanmıştır, değişik kafkas kökenli topluluklarda sıklığı değişmekte, İsveçlilerde %1-2, İspanyollarda ve Güney İtalyalılarda %7-10'a çıkabilmektedir (17,58-61).

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri polikliniğine başvuran bir grup hasta ile yaptığımız bir çalışmada UHM sıklığını %10.29 bulduk (53), daha önce Aynacıoğlu ve ark. (62) tarafından Türk toplumu için bildirilen sıklığa (% 8.66) benzerdi. Diğer toplumlarda, ki ultra hızlı metabolizör grup yüzdeleri düşükten başlayarak toplumlara göre sıralanırsa Kore'de %0.3, Çin'de %.1.3, İsveç'te %1 iken Güney İspanya'da %3.5, Kuzey İspanya'da %5.1, Suudi Arabistan'da %10, Siyah Etiyopya toplumunda ise %16'lara kadar çıkmaktadır (Tablo 4). Ultrahızlı metabolizör grup bakımından Türk toplumu, Arap ve Etiyopyalılardan az, Kuzeydeki İspanyollardan biraz fazla, diğer kafkas kökenli topluluklardan 3-4 kat daha fazladır. Bu verilerin pratiğe yansıması ise çalışmanın yapıldığı Gaziantep yöresinde hastaların CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçlarla tedavi edilmeye çalışıldığında verilen ilacın metaboliti aktif değilse yaklaşık %10 kadarında ilaç etkin kan düzeyine çıkamayacağından tedavilerinde başarı sağlanamaması beklenebilir.

İn vitro ve in vivo çalışmalar, CYP2D6'nın pek çok tipik ve atipik antipsikotik ilacın metabolizmasında rol aldığını göstermektedir (Tablo 6). Tipik ya da klasik antipsikotikler dar bir terapötik aralığa sahiptir ki bu doz bağımlı yan etkileri antipsikotik etkili dozlara çok yakındır. Öte yandan yeni ya da atipik antipsikotikler daha geniş bir terapötik indekse ve daha az ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etki profiline sahip oluyor görünmektedir. Önceden belirtildiği gibi CYP2D6'nın genetik polimorfizminin antipsikotik metabolizma ve tedavi neticesini etkilemede aşağıdaki faktörlere bağlı olabilir:
• CYP2D6'nın total ilaç klirensine bütüncül katkısı
• eş bileşen ve/veya metabolitinin farmakolojik ve toksik potansiyeli
• ilacın terapötik indeksi

CYP2D6'nın kantitatif önemi bileşenlerin total klirensleriyle değişmektedir, doza bağımlı da olabilmektedir. Öte yandan diğer CYP'ler, CYP1A2 ve CYP3A4, bazı antipsikotiklerin metabolizmasında önemli bir role sahip görünmektedir (26) (Tablo 6). Genotipleme metodlarının giderek artan şekilde

kullanılmasına rağmen, sadece birkaç kısa-dönem klinik çalışma yapılabilmiştir. Bu yüzden polimorfik metabolizmanın farmakokinetik neticesi göreceli olarak bazı ilaçlar için iyi tanımlanıştır, ancak klinik cevaba ve dozlama katkısı için ek çalışmalar gerekmektedir (2).

Pek az çalışma CYP2D6 fenotip ve genotipiyle antipsikotik tedaviye cevap arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmiştir. Haloperidolle tedavi edilen 18 şizofrenik hastada (10 mg/g iki hafta boyunca), CYP2D6 aktivitesi ve kararlı plazma konsantrasyonları arasında bir ilişki bulunmasına rağmen CYP2D6 fenotipi ve klinik iyileşme arasında bir ilişki bulunamamıştır (63). Benzer şekilde Pollock ve ark (64) demans ile ilişkili ajitasyon ve psikotik semptomların 17 gün boyunca 0.1mg/kg dozda 5 Zayıf metabolizör 40 ultrahızlı metabolizör hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalığın tedavisinde klinik iyileşme açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. 235 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, Aitchison ve ark (65) CYP2D6 ultrahızlı metabolizör (UHM) olan hastaların tipik antipsikotiklere olan yanıtın düşük olduğunu vurgulamıştır. Fakat genotip olarak tedaviye dirençli hastaların %0.9'unun UHM olması, non-refrakter hasta grubundaki %4.1 oranına kıyasla, UHM durumunun tipik antipsikotik tedavisine dirençte ana neden olamayacağını göstermektedir. UHM hastaların EPS'ye karşı koruyucu olması bulgusuyla da bu sonuçlar uyumludur (61. Öte yandan, kafkasya kökenli 749 şizofreni hastasını kapsayan bir çalışmada; Sachse ve ark (66) UHM genotipe sahip hastaların, diğerlerine oranla, değişik ilaç kullandıklarını ve daha çok yatırılarak tedavi edildiklerini belirtmişlerdir. Bunu da UHM genotipinin klinik neticeye bir etkisi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Fenotip/Genotip yan etki ilişkisi ve yansımaları

ZM'lerde UHM'lere kıyasla daha fazla sedasyon tespit edilmiştir (2). Retrospektif bir çalışmada, 24 hastanın 8'inde (%33) haloperidol ile tedavide ilk birkaç gün içerisinde ciddi yan etki gösterenlerin fenotipik olarak debrizokin ZM'leri olduğu yan etki göstermeyen 29 kişilik bir kontrol grubunda ZM oranının %7 olduğunu bulmuşlardır (67). Bu yüzden ZM fenotipi ve antipsikotikle indüklenmiş fazla sedasyon, postural hipotansiyon ve otonomik etkiler arasında bir ilişki varsayılmaktadır (68). Meyer ve ark (69) bir ZM hastada standart doz alımını takiben anormal yüksek tiyoridazin düzeyleri ve fazla sedasyon tanımlamışlardır. Pollock ve ark (64) yaşlı demanslı hastalar arasında perfenazinle 10 günlük tedavi boyunca 5 ZM hastanın 40 UHM hastaya kıyasla daha ciddi yan etkiden yakındıklarını bildirmektedirler. Antipsikotik ilaçların neden olduğu hareket bozuklukları ile CYP2D6 genotipi

arasındaki muhtemel ilişkiyi göstermek amacıyla değişik çalışmalar yapılmıştır. NMS, akut distoni, akatizi gibi durumların ortaya çıkmasıyla CYP2D6 aktivitesi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (69-74). Ancak bu yan etkiler muhtemelen konsantrasyon bağımlı değildir ve bundan dolayı genotiple ilişkili olması beklenmemelidir. CYP2D6 aktivitesi ve parkinsonizm ve/veya tardif diskinezi (TD) arasındaki ilişkileri çalışan araştırmalar birbiriyle uyumsuzdur. Tardif disknezi gelişmiş 16 kafkas kökenli şizofreni hastasında yapılan bir çalışmada zayıf CYP2D6 aktivitesi ve EPS'nin ciddiyeti arasında bir bağlantı kurulmuş (75) ve araştırma yapılan hastalarda fazla sayıda ZM bulunmamıştır. Daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalar akut distonik reaksiyonlara duyarlılıkta CYP2D6 geni belirleyici olmasa da diğer antipiskotiğe bağlı hareket bozukluklarında (Tardif disknezi) katkısı bulunabilir (8,74). Ohmori ve ark.(76) antipsikotik tedavi alan ve tardif diskinezi geliştiren 100 Japon şizofreni hastasında yaptıkları çalışmada CYP2D6*10 aleli ve toplam AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) skorları arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. Öte yandan, TD oluşumu ve CYP2D6*2 aleli arasında herhangi bir pozitif ilişki bulunmamıştır (77). Bu tip yan etkileri gösteren hastalarda mutasyona uğramış CYP2D6 alellerinin daha fazla bulunma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmalar ZM'lerin UHM'lere kıyasla EPS'ye daha yatkın olduklarını gösteren araştırmalar ile uyumludur.

CYP3A Alt Ailesi

Üç izoformdan oluşmaktadır, 3A4, 3A5 ve 3A7 ve bunlar kromozom 7 üzerindeki genler tarafından kodlanmaktadır. Bu üç izoform en fazla karaciğerde bulunmaktadır (total CYP miktarının %30'u) ve incebarsaktaki çoğunluktaki enzimdir (27). CYP3A4 bu alt ailenin en belirgin izoformudur ve hem karaciğerde hem de incebarsakta bulunmaktadır. Bu izoform, birincil olmamakla birlikte, klozapin, olanzapin, risperidon ve haloperidol gibi pek çok yapıca farklı ilaç ve endojen bileşiklerin atılımında rol almaktadır. CYP3A4 ilaç metabolize edici aktivitesi kişiden kişiye 20 kata kadar farklılık göstermektedir ve in vitro nifedipin klirensinde rol oynadığı gösterilmiş (16), CYP3A4*2 allelik varyantına rağmen diğer izoformlarda olduğu gibi genetik polimorfizm göstermemekte ve unimodal dağılım izlenmektedir (26). Bireyler arası geniş değişkenlik, en azından, etnik ya da kültürel farklılıklara, ve muhtemelen diyet ve ırk arasındaki etkileşim sonucuna ve/veya enzim indüksiyonu ya da inhibisyonuna neden olmaktadır. CYP3A4 inhibitörleri Tablo 5'te listelenmiştir. Bu enzimin (3A4) hepatik ve muhtemelen barsak formu rifampisin, deksametazon, fenobarbital, fenitoin, ve karbamezepin tarafından indüklenmektedir (Tablo 2).

CYP3A4 karaciğer ve ince bağırsakta bulunmaktadır ve pek çok tipik antipsikotik ve klozapin ve ketiyapin metabolizmasında rol oynar. Bu enzim gıdaları da içeren dış etmenler yanında ilaçlarca indüklenebilir, inhibe edilebilir ya da inaktive edilebilir.

Nifedipin, CYP3A4 üzerinden metabolize edilen bir kardiyovasküler ilaçtır ve değişik topluluklarda CYP3A4 aktivitesini değerlendirmek için araştırma ilacı olarak kullanılmaktadır. Güney Asyalılar (Alt Hint kıtasından) nifedipini, kafkas kökenlilerden daha düşük hızda metabolize etmekte ve bu da değişik hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır (51,52). Ahsan ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada Güney Asyalılar rutin beslenme alışkanlıklarına devam etmişlerken Kafkasyalılar tipik batı usulü diyet almışlardır (51). Diyetin etkisi, 6 Kafkasyalıya, nifedipin verilmesinden önce 3 gün boyunca Hintli diyeti verilmesiyle çalışıldı ve anlamlı bir farmakokinetik farklılığa rastlanmadı. Bu diyetin CYP3A4'ü etkilemesine rağmen, kafkasyalılar ile Güney Asyalılar arasındaki nifedipin oksidasyon hızındaki farklılığın, günlük diyet uygulamaları gibi kültürel farklılıklardan kaynaklanmadığı, genetik farklılığa bağlı olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (51,52).

İlaç etkileşimleri dikkate alındığında ketokonazol ve itrakonazol gibi ilaçlar CYP3A4 enzimi ile metabolize edilen klozapin, ketiyapin, haloperidol gibi ilaçların metabolizmasını inhibe etmesi beklenebilir. Örnek olarak klozapin tedavisi alan bir hastaya beraberinde eritromisin verildiğinde klozapin toksisitesi bildirilmiştir, ki bu, CYP3A4'ün eritromisin tarafından inhibe edilmesine bağlıdır (78). Klozapin kullanan bir hastada bu ilacın CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4 üzerinden elimine edildiği dikkate alınırsa, düşük CYP2D6 aktivitesine sahip ya da CYP2D6 metabolizmasını inhibe eden ilaçları da beraberinde kullanıyorlarsa, CYP2D6 enzimi pasifize olacağından ilaç daha çok CYP3A4 enzimi ile metabolize olur ve böylece CYP3A4 enziminin ilaç etkileşimlerine daha hassas hale gelecektir. Bu hastanın CYP3A4'ü inhibe olursa aynı şey CYP2D6 enzimi içinde geçerlidir.

Geleneksel olarak farmakokinetik çeşitliliğin genetik bağlantısı, başlıca ilaç metabolizmasında çalışılmıştır (79). Fakat ilaç emilimi, dağılımı ve taşınması gibi diğer farmakokinetik değişkenler de genetik kontrol altındadır. Gelecekte ise farmakogenetik çalışmalar ikincil haberci sistemleri de içine alacak şekilde genişleyecektir. Örneğin Multi-Drug Rezistan Gen-1 (MDRG-1) tarafından kodlanan P-glukoprotein bir çok ilacın membran geçişi hücrelerarası yada doku kullanılabilirliğini etkilemektedir (1). Bu nedenle CYP3A4 enziminin katalitik değişkenliği P-gp aktivitesindeki değişkenliklerle birlikte olabilir. Çünkü P-

gp'nin rolü sadece eşlik eden ilaç emilimiyle sınırlı kalmakta ancak artan emilim ve eflü (dışa kaçış) döngüleriyle aynı zamanda ilacı enzime maruz kalmasını artırmaktadır (26). P-gp üretimi baskılanmış farelerde (knock-out) beyne amitriptillinin daha kolay nüfuz edebildiği gösterilmiştir. MDRG-1 polimorfizmi doku özel zehirlenmeleri ve konsantrasyon-yanıt ilişkisinin çeşitliliğini (farmakogenetik-farmakokinetik modelleme sırasında) açıklamada yardımcı olabilir (80,81).

İlaçları metabolize eden (İME) enzimlerin aktivitesinde ırklar arası bir değişkenlik söz konusudur. Tek bir İME aktivitesi ile klinik etkilerini göstermeyi amaçlayan çalışmalar tartışmalı neticelere ulaşsa da bunun nedeni diğer İME'leri kullanan alternatif metabolik yolaklar olabilir. Örneğin:CYP2D6 ya da CYP2C19 yetersizliğinde, CYP3A4 genellikle destekleyici (dayanışmacı) bir rol oynayacaktır. Düşük CYP2D6 ya da CYP2C19 aktiviteli kişiler dolayısı ile CYP3A4 inhibitörlerine karşı daha duyarlı olacaktır. Ek olarak tek enzim yetersizliğinin klinik etkileri çok anlamlı olmadığından birden fazla enzim yetersizliğinden bahsetmek daha uygun olacaktır. Bu hipotez CYP1A1 ile glutatyon S-transferaz M1 (GTSM1) yetersizliği ile sigara içiciliği birleştiğinde, tek CYP1A1 ya da tek GSTM1 yetersizliğine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek aktive DNA-bağlı potansiyel karsinojenik metabolitler göstermektedir.

Literatür gözden geçirildiğinde, kafkas kökenlilere kıyasla Japonlarda düşük ortalama CYP2D6 aktivitesi, düşük CYP1A2 aktivitesi, yüksek CYP2C19 ZM sıklığı gözlenmektedir. Benzer olarak Hint alt kıtasından bireylerde yüksek frekansta CYP2C19 ZM ve yetersiz CYP3A4 aktivitesi bulunurken siyahlarda düşük CYP2D6 aktivitesi ve daha yüksek sıklıkta CYP3A4'ün promoter bölgesinde mutasyon bulunmuştur. Bu yüzden bu etnik gruptan şizofreni hastalarını tedavi ederken bu enzimlerce metabolize edilen daha düşük dozlu ilaçlara ihtiyaç vardır ve diğer yerlerdeki ilaç etkileşimlerine ya da gıda gibi çevresel ajanların etkilerine hassasiyet artmış olabilir.

Polimorfik CYP'lerin özellikle CYP2D6'nın pek çok antipsikotik metabolizmasındaki rolü değişik in vitro ve in vivo çalışmalarla değerlendirilmiş olsa bile, polimorfik CYP aktivitesi ve klinik cevap arasında aşikar bir korelasyon bulunmamıştır. Standart doz CYP2D6 substratlarıyla tedavi edildiğinde, ZM'ler konsantrasyon bağımlı yan etkilere daha yatkın, UHM'ler ise tedavide başarısız olması beklenebilir. Buna dayalı olarak bazı çalışmalar ZM'lerin fazla sedasyon ve muhtemelen parkinsonizme klasik antipsikotiklerle tedavi sırasında daha duyarlı olabileceğini farzetmektedir. Ancak diğer çalışmalar netice itibariyle negatif ya da sonuçsuz kalmış ve yeni

antipsikotiklere bu açıdan bakılarak çalışma yapılmamıştır. CYP2D6 fenotipleme ve genotipleme, bazı klasik antipsikotiklerin kararlı plazma düzeylerini tahmin etmede yararlıdır, ama klinik etkileri tahmin etmede, sedasyon gelişmesi hariç, yararları müphemdir. Öte yandan, CYP2D6 genotip/fenotip ile ilaç etkisi arasında ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar klinik ilişkililik açısından bazı sınırlamalara sahiptir. Aynı zamanda diğer sitokrom enzimlerinin, başta CYP1A2 ve CYP3A4 olmak üzere, bireyler arası kinetikteki değişkenliklerin nedeni olan ilaç etkileşimlerinin rolü konusunda artan sayıda delil bulunmaktadır. Fenotipleme ya da genotiplemenin prospektif olarak tedaviye cevabı ve yan etkileri azaltıcı optimal bir tedavi dozu aralığı tespiti için kullanılabilirliği değerlendirilmeyi beklemektedir. Bu yüzden fenotipleme ve genotipleme dozlamı optimize etmede sınırlı olarak yararlıdır ve terapötik ilaç izlemeye (monitoring) değişilemez. Antipsikotik ilaçların farmakogenetiğinin klinik etkilerinin, özellikle yenilerinin açığa kavuşturulmasında ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlaç metabolizmasını anlamada ve CYP'lerin moleküler biyolojisini kavramada yaşanan son gelişmeler farmakogenetik testlerin ilaç tedavisini bireyselleştirmek için kullanımıyla ilgili büyük beklentilere neden olmuştur.Antipsikotik ilaçlar göreceli olarak dar bir tedavi aralığına sahiptir ve konsantrasyon bağımlı yan etkileri antipsikotik etkinlik dozlarına ya çok yakın ya da biraz yüksektir. Temel olarak, polimorfik metabolizmaya giren bir ilaç tedavisine başlamadan önce basit bir fenotipleme ya da genotipleme testi terapötik etkinlik için başlangıç dozunu seçmede ve toksisiteyi önlemede değerli olabilir. Genotipik değerlendirmenin kullanılabilirliği şizofreni hastalarında temel olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilen kronik antipsikotik kullanımında önerilmektedir. Ancak, in vitro ve in vivo çalışmalarda CYP polimorfizminin, özellikle CYP2D6, önemi konusunda artan sayıda yayın olmasına rağmen şu ana dek hala antipsikotik tedaviye cevap ile CYP2D6 aktivitesi konusunda anlamlı ilişki için gerekli deliller rutin uygulamada bakılmasını zorunlu kıldıracak derecede yoğun ve keskin değildir. Öte yandan, pek çok hasta birden fazla ilaç almaktadır bu yüzden farmakokinetik etkileşimleri açısından yüksek risk altındadır. Ek olarak, hastalar tedaviye zayıf uyunç göstermektedir. Bu yüzden terapötik ilaç izleme (monitoring) fenotiplemeye ve/veya genotiplemeye kıyasla tedaviyi bireyselleştirme için hala daha iyi bir gereç olabilir. Bugün için genotipleme CYP2D6 substratları için metabolik kapasiteden (ZM ya da UHM) şüphelenildiğinde plazma konsantrasyonu tayini önerilmektedir. Öte yandan, yeni ya da atipik antipsikotikler daha geniş bir tedavi aralığı ve daha düşük bir EPS profili sunduğundan metabolik aktivitesi bozuk hastalarda daha güvenli bir seçenek olmaktadır.

Antipsikotik İlaçların Metabolizması

Bütün antipsiotikler yüksek oranda lipofiliktir ve bundan dolayı atılımdan önce yüksek oranda metabolize edilirler. Pek çoğunun farmakolojik etkiye katkısı olan aktif metabolitleri bulunmaktadır. Metabolizma CYP ailesinin de bulunduğu bir grup enzim tarafından katalizlenmektedir. Her bir ilacın metabolizması aşağıda kısaca özetlenmeye çalışılmış olup ayrıca tablo 6'da özet olarak verilmiştir (26).

Klozapin

Büyük çoğunluğu CYP1A2 ve daha az olarak da CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2C19 enzimleri klozapinin biyotransformasyonunda rol oynamaktadır (82). Farmakokinetik araştırmalar ve olgu bildirimleri potent bir CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksaminin plazma klozapin konsantrasyonunu 5 ile 10 kat kadar artırdığı ve toksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir (83,84). Bu etkileşimin (CYP1A2'nin inhibisyonundan başka klozapin metabolizmasından sorumlu major enzim) fluvoksaminin CYP2C19 ve CYP3A4 üzerindeki ilave inhibitör etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (85). Klozapin klirensi ve CYP1A2 aktivitesini yansıtan kafein indeksi arasında bir korelasyon gösterilmiştir. Bazı yayınlar genel olarak bakıldığında sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla daha düşük serum klozapin düzeylerine rastlandığını bildirmektedir ki, bu da sigara içmeyle indüklenmesi ile bilinen CYP1A2'nin major rolünü doğrulamaktadır (86,87). Bu yüzden çevresel olarak indüklenebilen yüksek CYP1A2 ekspresyonu klozapin ve aktif metaboliti olan norklozapinin düşük kararlı plazma konsantrasyonlarına yol açabilmektedir. Bundan dolayı bireyler arası CYP1A2 değişkenliği bazı hastalardaki tedaviye direnci açıklayabilir. Gerçekte, genetik polimorfizme bağlı ultrahızlı CYP1A2 aktivitesinin klozapinin konvansiyonel dozlardaki tedaviye yanıtını, subterapötik dozlara ya da dirence yol açarak etkileyebileceğini son çalışmalar göstermiştir (1). Fluoksetinin muhtemelen CYP2D6 ve CYP3A4 üzerindeki etkisiyle klozapinin konsantrasyonunu 2 kata kadar artırabildiği bildirilmiştir (88-90). Klozapin metabolizmasında CYP2D6'nın rolüyle ilgili veriler birbiriyle çatışmaktadır, bazıları az da olsa bir etkisi olduğunu söylemekteyken (91,92), bazıları da bunun için bir delil bulamamıştır (93). In vitro çalışmalarda CYP1A2nin yanı sıra CYP3A4'ün klozapin metabolizmasını katalizlediğini göstermiştir (94). 2 olgu bildiriminde CYP3A4'ün potent inhibitörü olan eritromisinin ek olarak kullanımında, klozapin düzeylerinde yükseklik ve nöbetler, somnolans, konuşma bozukluğu, dezoriyantasyon, inkontinans gibi klozapin toksisitesi belirtileri bildirmişlerdir (78,95). Öte yandan sağlıklı bireylerde yapılan

farmakokinetik araştırmalar da eritromisinin, dolayısıyla CYP3A4ün klozapin farmakokinetiğinde çok da fazla önemli olmadığına belki de minör bir rol oynadığı kanaatini uyandırmıştır (96). Yine in vitro yapılan bir çalışmada CYP2C19'un klozapin metabolizmasında önemli olduğu gösterilse de gönüllülerle yapılan bir çalışmada mefenitoin (CYP2C19 araştırma ilacı) ZM ve UHM'ler arasında klozapin açısından bir fark gözlenmemiştir (97).

Olanzapin

Olanzapin yapısal olarak analoğu olduğu klozapinle bazı metabolik yolakları paylaşan bir tienobenzodiazepin türevidir. Doğrudan glukoronokonjugasyon önemli bir metabolik yolaktır (98). Olanzapin çoğunlukla CYP1A2 daha az olarak da CYP2D6 enzimi üzerinden metabolize olur. Fluvoksamin ve Siprofloksasin gibi potent CYP1A2 inhibitörlerinin olanzapin farmakokinetiğinde anlamlı değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (99,100). Öte yandan, CYP1A2 indükleyicileri, sigara dumanı ve karbamezepin, olanzapin metabolizmasını hızlandırmaktadır. Bununla uyumlu olaraktan literatürde değişik çalışmacılarla yapılan çalışmalardan özetlenmiş, değişik farmakokinetik çalışmalar ve analizler olanzapin klirensinin sigara içenlerde ~%40 daha fazla olduğunu göstermektedir (101). Gönüllü ve hastalarda yapılan etkileşim çalışmaları karbamazepinin olanzapin plazma konsantrasyonunda %30-40 düşmeye yol açtığını, bunun olası olarak CYP1A2 indüksiyonu ve UDP glukoronil transferaz enzimi yoluyla olabileceği bildirilmektedir (46,54).

Ketiyapin

Bazı farmakolojik ve yapısal özellikleri klozapin ve olanzapinle paylaşan bir dibenzothiazepin türevi olan ketiyapin, kompleks bir metabolizmaya girmekte ve neticesinde 20 metaboliti oluşmaktadır (102). In vitro çalışmalar ketiyapinin metabolizmasının çoğunlukla CYP3A4 ve daha az olarak CYP2D6 enzimince yapılmaktadır (103). Gönüllülerde yapılan in vivo çalışmada, ketiyapinin farmakokinetiği CYP3A4 inhibtörleri ya da indükleyicileri tarafından anlamlı olarak etkilendiği gösterilmiştir (104).

Zotepin

Dibenzotepin türevi olan zotepin, ana olarak CYP3A4 tarafından katalizlenmektedir. Daha az olarak da diğer metabolik yolaklar olan CYP1A2 ve CYP2D6 tarafından metabolize edilmektedir (105).

Klorpromazin

Elli yılı geçkin psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan bu ilacın bile metabolizmasının net olarak ortaya konulamamış olması bu alandaki bilgilerimizin ne kadar yeni olduğunu ve daha fazla çalışılmaya gereksinim olduğunu göstermektedir. Klorpromazinin ve metabolitlerinin metabolik yolakları çoktan tanımlanmış olmasına rağmen (106,107) bunları katalizleyen enzimler henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Klorpromazin, ana olarak CYP2D6 ve kısmen de CYP1A2 tarafından katalizlenmektedir (108). İn vivo etkileri hakkında yeterli veri yoktur.

Tiyoridazin

Bu ilaç iki aktif metabolitine metabolize olmaktadır, mezoridazin ve sulforidazin. İlacın metabolizmasında rol alan enzim hala tanımlanmamış olmasına rağmen büyük kısmının CYP2D6 enzimince elimine edildiği tahmin edilmektedir (26). Öte yandan ek olarak, düşük doz fluvoksamin(günde iki defa 25mg) verilmesini takiben aktif metabolit oranlarında 2 kattan daha fazla artış meydana gelmiş ve buradan CYP1A2 ve/veya CYP2C19'un ilacın metabolizmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (109).

Perfenazin

Perfenazin, fenotiazin türevidir, ana olarak N-dealkilasyon, sulfoksidasyon, ve 7-hidroksilasyonla metabolize olur (110). Tek metabolik yolaklarda yol alan enzimleri açıklıkla tanımlanmış olmasa da,bazı dolaylı veriler CYP2D6'nın metabolizmasında rol aldığını düşündürmektedir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, bir doz verilmesini takiben CYP2D6 enzimi bakımından ZM'lerde UHM'lerden 3-4 kat daha fazla perfenazin plazma konsantrasyonlarına ulaşılmıştır (111). CYP2D6'nın perfenazin metabolizmasında oynadığı rolle ilgili bir dayanak da paroksetinin, ki güçlü bir CYP2D6 inhibitörüdür, perfenazin plazma konsantrasyonlarını 2 ila 13 kat artırması ve birlikte kullanımda perfenazinin sedayon, EPS, psikomotor performans ve hafıza bozukluğuna yol açmasıdır (112). Son yapılan bir in vitro çalışmada perfenazinin dealkilasyonunda 1A2, 2C19, 2D6, ve 3A4'ün rol oynadığı öne sürülmüştür (113).

Zuklopentiksol

Zuklopentiksol bir tioksantin türevidir. CYP2D6 üzerinden çoğunlukla elimine edildiği bilinmektedir. Gönüllülerle yapılan bir çalışmada, tek bir oral doz

alımın takiben debrisoquine ZM'lerde UHM'lere kıyasla ilacın plasma eliminasyon süresi anlamlı olarak daha uzun ve ZM'lerin oral klirensi UHM'lerin 1/3'ü kadar bulunmuştur (6). Benzer şekilde hastalarda yapılan çalışmalarda ZM ve homozigot UHM'ler arasında oral klirensinin 2 kat farklılık gösterdiği bulunmuştur (7).

Haloperidol

Major metabolik yolakları arasında keton grubunun indirgenmiş haloperidol oluşumu için indirgenmesi, N-dealkilasyon ve aromatik hidroksilasyon vardır (107). In vivo ya da in vitro çalışmalarda (114) CYP2D6'nın haloperidol ve indirgenmiş haloperidoldeki önemi gösterilmiştir. Fluoksetinin haloperidol ile etkileştiğini gösteren başka bir çalışma da CYP2D6'nın haloperidol metabolizmasındaki dolaylı etkisine işaret etmektedir (115). Bir grup çalışma CYP2D6 genotipi ve haloperidol kararlı plazma konsantrasyonu arasındaki değişik ırklardaki değişikliği vurgulamıştır. Japon hastalarda yapılan değişik çalışmalarda (116,117) CYP2D6*5 ve/veya *10 alleline sahip bireylerde artmış kararlı plazma konsantrasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (118). İn vitro çalışmalarda (114,119) ve in vivo çalışmalarda (120) itrakonazol uygulanması ile yükselmiş serum haloperidol düzeyleri bulunması, CYP3A4'ünde haloperidol metabolizmasında yer aldığına işaret etmektedir. Öte yandan fluvoksaminin haloperidol konsantrasyonlarını belirgin olarak arttırması (121), sigaranın haloperidol metabolizmasını indüklemesi, sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla daha düşük serum seviyelerine rastlanması (122,123) CYP1A2'nin haloperidol metabolizmasında kısmen rol aldığını göstermektedir. Ancak Japon şizofreni hastalarında CYP1A2 genetik polimorfizmi ile haloperidol kararlı plazma konsantrasyonları arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır (124).

Risperidon

Risperidon ve major metaboliti 9-hidroksi risperidon reseptör afinitesi bakımından eşdeğer potenstedir (125). In vitro çalışmalar 9-hidroksilasyonun ana olarak CYP2D6 ve aynı zamanda CYP3A4 tarafından katalizlendiğini göstermektedir. Gönüllülerle yapılan bir çalışmada tek doz risperidon alımın takiben 9-hidroksirisperidon oluşumunun CYP2D6 fenotipi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (126). Bizim çalışmalarımızın verileri de bu sonucu doğrulamaktadır. Risperidon monoterapisindeki şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada UHM'ler arasında genotipik olarak bireyler arası değişkenlik (30 kata kadar varabilmektedir) görülmesine rağmen ilacın ve metabolitinin kararlı ilaç/metabolit kan düzeyi oranının CYP2D6 hızları ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (60). Bizim çalışmamızda çalışmamızda da ilaç/metabolit oranları Scordo ve ark. (60)'nın çalışmalarını doğrulamıştır (127). Risperidon ve metaboliti eşdeğer güçte kabul edildiğinden risperidon/metabolit oranlarını etkileyen CYP2D6 polimorfizmi ya da enzim aktivitesini etkileyen ek ajan kullanımı, tedavinin neticesini etkilemekte sınırlı öneme sahip olmaktadır. Ancak bazı sözlü/kişisel deneyime dayalı (anekdotal) bildirimler ZM'lerin yan etkilere daha yatkın olduğunu (128) ve UHM'lerin tedavisinde başarısızlıklar bulunduğunu bildirmektedir (129). Bundan başka CYP2D6 enzim aktivitesi eksik olan genotipik olarak ZM olanlar ilacı metabolize etmek için çoğunlukla CYP3A4'e bağımlı olmaktadır. Bu yüzden CYP3A4 inhibitörleri ya da indükleyicileri ek kullanımına bu bireyler daha hassas hale gelmektedir (130). Son veriler göstermektedir ki bazı CYP2D6 inhibtörleri, paroksetin ve fluoksetin (131) ya da CYP3A4 indükleyicileri, örneğin karbamezepin ilacın plazma konsantrasyonunda anlamlı artma ve azalmalara neden olmaktadır (132). Konu bu yönden ele alındığında ilacın plazma konsantrasyonu ve antipsikotik yanıt arasında açık bir ilişki gösterilmemiş olsa da ilacın plazma düzeyinin EPS oluşumuyla direkt ilgisi olabilir (133).

Ziprasidon

Ziprasidon CYP3A4 enzimince metabolize edilmektedir. Gönüllülerde yapılan in vivo çalışmalarda CYP3A4'ü etkileyen ilaçların ziprasidon farmakokinetiğini değiştirdikleri gözlenmiştir, ki bu da bu izoformun ziprasidon biotransformasyonundaki rolünü desteklemektedir (134,135).

İlaç-İlaç Etkileşimleri

Metabolizmasında ırklar arası varyasyonlar olan psikotropik ilaçları reçete ederken, hatırda tutulması gerekli olan bilgi, psikotropik olmayan ilaçlar da aynı yerde (enzim düzeyinde) etkileşmektedir. Yukarıda tartışılan enzimlerle metabolize edilen substratlar tablo 1'de özetlenmiştir.

Pek çok enzim substrat spesifitesi açısından üst üste binmektedir (overlap) ve Tablo 1'de yalnızca metabolizmanın ana (major) yolları gösterilmiştir. Belirli bir CYP enzimi açısından ZM olan biri diğer sitokrom enzimlerince elimine edilen bir ilaç kullanması halinde bile ilaç etkileşimlerinde daha hassas olacaktır.

Tedavi Yanıtının Öngörülmesiyle İlişkili Moleküler Genetik Çalışmalar

İlaç tedavilerine yanıtın önceden öngörülebilmesi tıpta devrim yaratabilecek bir

aşamadır. İlaç tedavilerine yanıtın biyolojik öngörücülerinin saptanması öteden beri ilgi uyandırmaktadır. Genetik öngörücülerin çalışılması ise yeni ilgi odağı olmuştur. İlaç tedavileri ile ilgili genetik çalışmalar iki ana başlık altında toplanmaktadır. Birincisi sitokrom enzim hızlarının genetik yöntemlerle çalışılması, ikincisi ise aday genler ile tedaviye yanıt ilişkisinin araştırıldığı çalışmalardır. Bu iki yol haricinde ise farmakogenomi ise daha yeni bir alan olup geleceğin ilgi alanı olarak görülmektedir.

İlaç tedavisine yanıtla ilişkili aday gen çalışmaları

Dopamin, serotonin, glutamat, GABA, ve ketokolaminler gibi nörotransmitterleri ve hücre içi habercileri yöneten genler, şizofrenideki farmakogenetik çalışmalarda aday genler olarak görülmektadir. Bu çalışmalar şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk (ve diğer) ruhsal hastalıkların etyolojisinde rol aldığı düşünülen monoaminler ve/veya bu monoaminlerin metabolizmasında görev alan enzimleri yöneten gen bölgeleri ve ilişkili diğer gen polimorfizmleri ile psikotrop ilaçlara yanıt arası ilişkinin araştırıldığı çalışmalardır. Bu çalışmalarda, bazı gen polimorfizmleri ile antidepresan ve antipsikotik tedavisine yanıt arası ilişkiyi araştıran çalışmalar tekrarlanmıştır. Psikotrop ilaçların tamamını bu yönden gözden geçirmek bu yazının amacını aşmaktadır. Burada sadece antipsikotiklerle ilişkili çalışmalar ve gelecek vadeden bazı gen bölgeleri üzerinde durulacaktır. Bu çalışmaların sonuçlarının yorumlanmasında zorluklarımız bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı ileriye dönük (prospektif) bir kısmı geriye dönük çalışmalardır (retrospektif). Ayrıca çalışmalarda kullanılan tedavi yanıt ölçütleri ve kullanılan ölçekler aynı değildir. Bazı çalışmacılar tedaviye yanıtı Klinik Global İzlem'le, bir kısmı Kısa Psikiyatrik Değerlendirme ölçeği ile, diğerleri de Pozitif ve Negatif Belirti Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirmiştir. Son çalışmalar ise bu testlerin tamamı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmalardaki olgu sayıları da farklılık göstermektedir. Bir de bu genin ırksal farklılık göstermesi de dikkate alındığında çalışmaların doğrulanmasındaki zorluk anlaşılabilecektir. Gerçekte bu çalışmalar öncelikle ve sadece çalışmanın yapıldığı toplumu bağlar, bahsi geçen polimorfizmin diğer toplumlar ve diğer antipsikotik tedaviye yanıtları için de geçerli olup-olmadığının gösterilmesi gerekmektedir.

Serotonerjik Sistemle İlgili Genetik çalışmalar

Bu bağlamda en çok çalışılan reseptör $5HT_{2A}$ reseptörüdür. İlk veriler Arranz ve arkadaşlarının çalışmalarına dayanmaktadır (136). Bu reseptörün polimorfizmlerinden özellikle 3'ü tedaviye yanıtı önceden öngörebilmede kullanışlı bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Arranz ve ark. (136,137). İlk

olarak klozapin tedavisine $5HT_{2A}$ reseptörünün T102C polimorfizmine göre T/T genotipine sahip olanların tedaviye yanıt verdiklerini C/C genotipine sahip olanların tedaviye direnç gösterdiklerini, yine aynı reseptörün 1438G/A polimorfizmine göre A/A genotip yapısına sahip olanların klozapin tedavisine iyi yanıt verdikleri G/G genotip yapısına sahip olanların ise klozapin tedavisine dirençli olduklarını öne sürmüşlerdir. Masellis ve ark (139) bunu doğrulayamamış fakat aynı reseptör geninin Histyr45 polimorfizminin klozapin tedavisine yanıtını önceden öngörebileceğini öne sürmüşlerdir. Daha sonra bu verileri doğrulayan ve benzer sonuçlar bildirmeyen çalışmalar yayınlanmıştır. Biz de risperidon tedavisine yanıt ile $5HT_{2A}$ reseptörünün T102C ve 1438G/A polimorfizmleri arasında ilişki olduğunu gösterdik (139). Çalışmamız Arranz ve ark (136,137). bulgularının risperidon tedavisi alanlar içinde geçerli olduğunu gösterdi. Fakat Lane ve ark (140). Bizim bulgularınızın tersine $5HT_{2A}$ reseptör geninin T102C polimorfizminin C/C genotipine saip olanların risperidon tedavisine yanıt vermediklerini öne sürmüşlerdir. Bu reseptör genin ile yapılan çalışmalar kanıta dayalı tıp perspektifinden bakıldığında, üzerinde daha ayrıntılı ve daha çok sayıda hasta ve değişik ilaçlarla yapılan çalışmalara gereksinim bulunduğu açıktır.

Dopaminerjik sistem genleri ile ilgili çalışmalar

Dopamin reseptör genlerinin polimorfizmleri ile antipsikotik tedaviye yanıt arası ilişki çalışmaları giderek artan bir sıklıkla yapılmaktadır. Özellikle D_2, D_3 ve D_4 reseptör gen polimorfizmi antipsikotik tedaviye yanıtı önceden saptamada aday gen olarak görülmektedir (141). Literatürde bunu destekleyen çalışmalar olmasına rağmen halen çelişkili veriler de bulunmaktadır. Bu konudaki bilgilerin tedaviye yanıtı öngörebilecek güvenirliğe halen ulaştığı söylenemez Ayrıca COMT geninin düşük aktiviteli aleline sahip olanların konvansiyonel nöroleptiklere kötü yanıtın göstergesi olabileceği öne sürülmektedir (142). Literatürde dopaminerjik sistem genleri ile ilaç tedavilerine yanıt çalışmaları giderek artan sıklıkta yayınlanmaktadır.

İkincil haberci sistem genlerinin polimorfizmi

Bu sistem genlerini de içeren çalışmalar son zamanlarda yoğunlaşmıştır. Fakat kanıta dayalı tıp açısından bu çalışmaların sonuçları halen tartışmalıdır.

Farmakogenetik Çalışmaların İlaç Geliştirilmesi Güvenliği Ve Yan Etkilerin Azaltılmasındaki Önemi

1966'dan 1996'ya kadar yatarak tedavi gören hastalarla yapılan prospektif

çalışmaların meta-analizleri sonucunda ciddi ve ölümcül ilaç yan etki oranını sırasıyla %6.7 ve %0.32 olarak vermektedir (1,143). Bir ilaç geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi ortalama 300 milyon dolar ve 8 ile 12 yıl gibi bir süreyi almaktadır. Yine yeni ilaç adaylarının %90'ı klinik kullanıma girememektedir (5). Bugün için açıklıkla ifade edilmesi gerekli olan durum, varolan farmakoterapi protokolleri ve ilaç geliştirme programları optimal değildir ve ilaç güvenliği ve klinik deneme sonuçlarındaki çeşitliliği etkili bir şekilde öngörememesi gerçeğidir. İlaç yan etkilerinin bu denli çok görülmesinin nedeni, rutin farmakoterapi sürecinde farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerin kişiden-kişiye belirgin farklılık olabileceğinin göz ardı edilmesidir (1). İlaç ve doz titrasyon rejimlerindeki seçim, sıklıkla her hastanın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden ziyade ilaç etiketlerinde belirtilen grubun ilaca verdiği ortalama yanıta dayandırılmaktadır. Benzer şekilde Faz III aşamasındaki klinik denemelerde test edilen doz aralıkları görece düşük örnek büyüklüğünde yapılan Faz I ve Faz II çalışmalarından elde edilen sınırlı güvenliği ve etkinliği olan bilgilere dayanmaktadır. Bu aşamalardan geçerek geliştirilen bir ilacın tüm hastalara uygulanması ile günümüzde karşılaştığımız sorunların önlenmesi mümkün görünmemektedir. Farmakogenetik araştırmalar ise daha güvenli ve kişiselleştirilmiş farmakolojik tedavilerin geliştirilmesinin yolunu açacak gibi görünmektedir. Yine farmakogenetik çalışmalar bir ilacın geniş bir hasta grubuna satılması yaklaşımından, ilaçların daha optimal olarak çalışabilecekleri daha küçük gruplara pazarlanmasına doğru bir kaymayı getirecektir. Dahası en azından teorik olarak farmakogenetik çalışmalar sonucu ilaç araştırma ve geliştirme masraflarını önemli ölçüde azaltabilir, ilaç emniyeti ve yeterliliğini artırabilir, ve rekabetçi bir pazar avantajı sağlayabilir (1).

Gelecekte farmakogenetik araştırmalar sayesinde bazı ilaç yan etkilerini de önceden öngörebilmek mümkün olacak gibi görünmektedir. Nitekim uzun dönem antipsikotik tedavisi sonucu, yaklaşık hastaların %20'sinde TD gelişmektedir (144). Tedavisindeki güçlükler ve hastaların damgalanmasına yol açtıkları da düşünülürse önlenmesi büyük önem arzetmektedir. TD üzerine yapılan farmakogenetik çalışmalar daha çok yatkınlaştırıcı olan genleri bulma amaçlı olduğu gözlenmektedir. Bu ciddi ve tedaviye dirençli yan etkinin şiddeti ile bazı genetik parametreler arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir. Dopamin (D_3) reseptör geni (DRD3) bazal ganglionlarda yoğun bulunur, harekette (lokomosyonda) rol aldığı düşünülür. Dört bağımsız çalışmada tipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda, DRD3 geninin Ser9Gly polimorfizmi ile arasında bir ilişki bulmuşlardır (homozigot SerGly aleli taşıyanlarda daha fazla olmak üzere) (145-147). Ayrıca Basile ve ark. (145) Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AİHÖ) puanları yüksek olanların aynı zamanda homozigot DRD3 glisin ve aleline sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. Bir

çalışmamızda serotonin transpoter gen, $5HT_{2A}$ reseptor gen ve katekol-O-metil transferaz gen polimorfizmleri ile TD arasında anlamlı ilişki saptayamadık (144). Yine TD hastalarında $5HT_{2C}$ reseptör geninin Ser alelini homozigot olarak sahip olma ile TD gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (148). TD hastalarında total SOD aktivitesi TD olmayan hastalarla farklılık göstermezken (149), Mn SOD genin 9 Ala (yüksek aktivite) alelini taşıyanlarda daha çok TD görüldüğü bildirilmiştir (145). Yine TD'li kadın hastalarda APO E aleli ve DRD2 A2 aleli yüksek bulunmuştur. Ayrıca TD'li hastalarda karaciğer sitokrom enzim hızlarının diğerlerinden farklılık gösterdiği ve CYP2D6 *2,*3,*4,*10 aleli taşıyıcılarda daha fazla TD görüldüğü bulunmuştur (76,77,150).

Bu bilgiler psikiyatri pratiğimize nasıl yansıyabilir?

Psikoz tanısı alan veya antipsikotik verilme gereksinimi olan hastalardan alınacak 2-3 cc kandan elde edilecek DNA'dan moleküler genetik yöntemlerle TD riski taşıyan bireyler tespit edilip, bu hastalara verilmesi düşünülen antipsikotik dozları ayarlanırken, bu bilgilerin göz önünde bulundurulması; tedavisi neredeyse mümkün olmayan bu yan etkiden kaçınılmasını sağlayabilir. Bazıları tek, bazıları bir kez doğrulanmış, bazıları da doğrulanamamış hatta zıt veriler olmakla birlikte literatürde TD hastalarında genetik çalışmalar artarak devam etmektedir. Bu bilgi birikiminden, tekrarlanabilen doğrulara dayanan veriler sayesinde TD ile ilişkili gen varyantları hastaya tedavi başlanmadan önce çalışılarak klinik olarak kullanışlı sonuçlara ulaşılabilir.

Genel Bakış

Antipsikotik ilaçlara cevapta değişkenlik anlamlı bir terapötik olaydır. Genetik farklılıklar hastalar arası değişkenliğe katkıda bulunmaktadır. Değişik CYP'lerde değişik polimorfizmler tanımlanmıştır ki bunlar bir bireyin tedaviye cevapta başarısız olması ya da abartılmış klinik cevaptan sıkıntı çekmesini tespit edebilmektedir. Bir sonraki aşama genotiplemenin toksisiteyi önlemede spesifik doz önerilerinde bulunmaya yönelik tahmin edici gücünü tespit için yapılacak prospektif çalışmaları içerebilir. Farmakogenomik hangi hastanın toksik yan etkiden çekeceğini ve hangi hastanın ilaçtan fayda göreceğini tahmin edici testler geliştirmede dramatik ilerleme kaydetmektedir. Gelecek on yılda hastanın CYP2D6 profilinin tesbiti doktorun muayenehanesinde mümkün olabilecektir. Klinik kullanım için düzenlenen DNA-temelli testler, hastanın antipsikotik tedaviye cevabını değerlendirmede klinisyenler tarafından kullanılabilecektir. Gerçekçi bir beklenti de şudur ki, terapötik etkinliği artıracak ve ilaç yan etkilerini azaltacak farmakogenomik uygulamalar ilaç seçimi ve doz ayarlamasında temeli teşkil edecektir.

Başlıca Vurgular

* Antipsikotik ilaçların biyotransformasyonunda bireyler arası geniş bir değişkenlik vardır, ki bu da, sabit dozlarda tedavi sırasında, terapötik ve toksik etkide belirtilen değişikliklere neden olmaktadır.
* Pek çok antipsikotik CYP450 enzimlerince metabolize edilmektedir.
* CYP'lerin metabolik aktivitesi genetik olarak belirlenmektedir ve genetik polimorfizm göstermektedirler.
* Hastanın genetik olarak belirlenmiş metabolik kapasitesine göre uygun dozda tedaviye başlama olasılığı, bazı yan etkilerin oluşumunu önlemede yararlı olabilir.
* Polimorfik metabolizmanın farmakokinetik sonuçları bazı antipsikotikler için iyi tanımlanış olmasına rağmen klinik cevapla ve dozlam ihitacıyla olan ilişkisindeki önemi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.
* Dozlam için fenotipleme ve genotipleme sadece sınırlı sayıda antipsikotik için bazı vakalarda kullanışlıdır, klinik etkiyi tahmin etme konusundaki kullanılabilirliği için ek araştırmalar gerekmektedir.
* Atipik antipsikotikler polimorfik metabolik yolaklara daha az bağımlı görünmektedir ve metabolik aktivitesi bozuk hastalar için daha güvenli bir seçenek sunmaktadır.
* Terapötik ilaç izleme(monitoring) dozun bireyselleştirilmesinde, polimorfik enzim aktivitesinin genotipleme ya da fenotipleme yoluyla tayininde hala daha iyi bir yoldur.
* İkili ya da çoğul ilaç metabolize eden enzim yetersizliği değişik etnik gruplarda bulunmaktadır.
* İkili ya da çoğul İME yetersizliğine sahip bireylerin bu İME'lerce metabolize edilen ilaçların yan etkilerine daha duyarlı olmaları beklenir.
* Benzer şekilde, muhtemeldir ki ikili İME hiperaktivitesi de vardır (örn,CYP2D6 ve CYP1A2) ve bu tip enzimlere sahip bireyler bu enzimlerce metabolize edilen ilaçlara dirençlidir.
* Diyetsel içerik İME'lerin aktivitesini etkileyebilir ve ırklar arası varyasyona katkıda bulunabilir
* Pek çok İME overlapping (üst üste binme) substrat spesifisitesi gösterir, kompleks ilaç etkileşimleri oluşabilir ve belirgin İME'lerin ZM'leri ilaç etkileşimlerine ya da diyetsel içeriklerin etkilerinin diğer İME'lere daha duyarlı olmaktadır.

Kaynaklar

1. Özdemir V, Shear NH, ve Kolow W. What will be the role of pharmacogenetics in evaluating drug safety and minimising adverse effects? Drug Safety 2001;24;75-85.
2. Aitchison KJ, Jordan BD, Sharma T. The relevance of ethnic influences on pharmacogenetics to the treatment of psychosis. Drug Metabol Drug Interact 2000;16:15-38.
3. Garnt DM. Pharmacogenomics and the chancing face of clinical pharmacology. Can J Clin Pharmacol 1999;6:131-132.
4. Halushka MK, Fan JB, Bentley K, Hsie L, Shen N, Weder A, Cooper R, Lipshutz R, Chakravarti A. Patterns of single Nucleotid polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis Nat Genet 1999;22:239-247.
5. Kleyn BW, Vesell ES. Genetic variation as a guide to drug development. Science 1998;281:139-134.
6. DahI ML, Ekqvist B, Widen J, Bertilsson L. Disposition of the neuroleptic zuclopenthixol cosegregates with the polymorphic hydroxylation of debrisoquine in humans. Acta Psychiatr Scand 1991;84:99-1 02.
7. Jerling M, Dahl M-L, Aberg-Wistedt A Liljenberg B, Landell NE, Bertilsson L, Sjoqvist F. The CYP2D6 genotype predicts the oral clearance of the neuroleptic agents perphenzine and zuclopenthixol, Clin Pharmacol Ther 1996;56:423-428
8. Armstrong M, Daly AK, BIennerhassett R Ferrier N, Idle JR. Antipsychotic drug-induced movement disorders in schizophrenics in relation to CYP2D6 genotype. Br J Psychiatry 1997;170:23-6.
9. Marez D, Legrand M, Sabbagh N Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, Meyer UA, Broly F. Polymorphism of the cyıochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolu-tion, Pharmacogenetics 1997;7:193-202.
10. Droll K, Bruce-Mensah K, Otton SV, Gaedigk A, Sellers EM, Tyndale RF. Comparison of three CYP2D6 probe substrates and genotype in Chanainans, Chinese and Caucasians. Pharmacogenetics 1998;8:325-333.
11. Gonzales FJ, Idle JR. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Clin Pharmacokinet 1994; 26: 60-70.
12. Daly AK, Cholenon S, Gregory W, Idle JR. Metabolic polyporphisms. Pharmacol Ther1993; 57,129-160.
13. Meyer UA The molecular basis of genetic polymorphisms of drug metabolism. Pharm Pharmacol 1994;46(Suppl. 1),409-415.
14. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC, Nebert DW. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. Pharmacogenetics 1996; 6:1-42.
15. Winston W, Shen MD The metabolism of atypical antipsychotic drugs: an update. Ann Clin Psychiatry 1999;11,145-158
16. Sata F, Sapone A, Elizondo G Stocker P, Miller VP, Zheng W, Raunio H, Crespi CL, Gonzalez FJ. CYP3A4 allelic variants with amino acid substirutions in exons 7 and 12: Evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. Clin Pharmacol Ther 2000; 67,48-56.

17. Agundez JA, Ledesma MC, Ladero JM Benitez J. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. Clin Pharmacol Ther 1995;57:265-269.
18. lngelman-Sundberg M, Oscarsson M, McLellan RA. Polymorphic human cyrochrome P450 enzymes: an opportuinity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol Sci.1999;20: 342-349.
19. Kayaalp SO Farmakogenetik RTY Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd. Şti-Ankara, 1994; 7. Baskı, 1.cilt, 390-407.
20. Öngen Z Bir Türk Populasyonunda CYP2C19 Varyantlarının Sıklığı Ve Omeprazol metabolizması İle Fonksiyonel İlişkisi. Basılmamış Yüksek Lisans tezi. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2000.
21. Belpaire FM, Bogaert MG Cytochrome P450: Genetic Polymorphism And Drug interactions. Acta Clinica Belgica 1996; 51-4: 254-260.
22. Spatzeneger M, Jaeger W Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug metabolism Drug Met Rev 1995; 27: 397-417.
23. Meyer UA, Zanger UM Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1997; 37: 269-96.
24. Meyer UA Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs, Eur J Gasteroenterol Hepatol 1996; 8: S21-5.
25. Jeppesen U, Rasmussen BB, Brosen K Fluvoxamine inhibits the CYP2C19-catalyzed bioactivation of chloroguanide. Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 279-86.
26. Scordo MG, Spina E Cytochrome P450 polymorphisms and response to antipsychotic therapy. Pharmacogenomics 2002;3:1-18.
27. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians J Pharmacol Exp Ther 1994;270,414- 423.
28. Relling MV, Lin JS, Ayers GD, Evans WE. Racing and gender differences in N-acetyhytransferase, xanthine oxidase, and CYPIA2 activities, Clin Pharm Ther 1992; 52:643-58.
29. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. Br J Clin Pharmacol 1999;47:445-449.
30. Nakajima M, Yakai T, Mizutani M. Genetic polymorphism J Biochem 1999;125:803-808.
31. Ereshefsky L Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. J Clin Psychiatry 1996; 57(suppl 11):12-23.
32. Le Marchand L, Franke AA, Custer L Wilkens LR, Cooney RV. Lifestyle and nutritional correlates of cytochrome CYPIA2 activity: inverse associations with plasm lutein and alpha-tocopherol, Pharmacogenetics 1997;7:11-19.
33. Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M Shin S, Kadlubar FF, Kamataki T. Phenotyping of CYPIA2 in japanese population by analysis caffeine urinary metabolites: absence of mutatic prescribing the phenotype in the CYPIA2 gen Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994;3:415-21.
34. Sinha R, Rothman N, Brown ED Mark SD, Hoover RN, Caporaso NE, Levander OA, Knize MG, Lang NP, Kadlubar FF. Pan-fried meat containing high levels of heterocylic aro-matic amines but low levels of polycyclic aromatic hydrocarbons induces cytochrome P4501A2 activ-ity in humans, Cancer Res 1994; 54:6154-9.

35. Shader RI, Greenblatt DJ. Clozapine and fluvoxamine, a curious complexity. Clin Psychopharmacol 1998;18:101-102.
36. Byerly MJ. DeVane CL, Pharmacokinetics of cloza-pine and risperidone: a review of recent literature. J Clin Pharmacol 1996;16:177-87.
37. Chang WH, Lin SK, Lane HY Hu WH, Jann MW, Lin HN. Clozapine dosage: and plasma drug concentrations. J Formos Med Assoc 1997;96:599-605
38. Bender S, Eap CB. Very high cytochrome P450IA2 activity and nonresponse to clozapine. Arch Gen Psychiatry 1998;55:1048-9.
39. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M Walker ML, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Alva G, Kalow W, Macciardi FM, Kennedy JL. A functional polymorphism of the cytochrome P450 IA2 (CYPIA2) gene: association with tardiye dyskinesia in schizophrenia. Mol Psychiatry 2000;5:410-417.
40. Schulze TG, Schumacher J, MuIler DJ, Krauss H, Alfter D, Maroldt A, Ahle G, Maroldt AO, Novoy Fernandez A, Weber T, Held T, Propping P, Maier W, Nothen MM, Rietschel M. Lack of association between a functional polymorphism of the cytochrome P450 IA2 (CYPIA2) gene and tardiye dyskinesia in schizophrenia. Am J Med Genet 2001;105:498--501.
41. Miners JO, Birkert DJ Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. Br J Clin Pharmacol 1998;45:525-538.
42. Scordo MG, Aklillu E, Yasar U, Dahl ML, Spina E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a blackAfrican population. Br J Clin Pharmacol 2001;52,447-450
43. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. Br J Clin Pharmacol. 2001;52: 349-355.
44. Demorais SMF, Goldsteın JA, Xıe HG, Huang SL, Lu YQ, Xia H, Xiao ZS, Ile N, Zhou HH.Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population. Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 404-11
45. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. J Biol Chem 1994;269: 15419-15422.
46. Lucas RA, Gilfıllan DJ Bergstrom RF. A pharmacokinetic interaction between carbamazepine and olanzapine: observations on possible mechanisms. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:639-643.
47. Bertilsson L. Gepgraphical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. Clin Pharmacokinet. 1995;29:192-209.
48. Schmider J. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Shader RI. Relationship of in vitro data on drug metabolism to in vivo pharmacokinetics and drug interactions:implications for diazepam disposition in humans. J Clin Psychopharmacol 1996;16:267-272.
49. Kumana CR, Lauder IJ, Chan M, Ko W, Lin HJ. Differences in diazepam pharmacokinetics in Chinese and white Caucasians--relation to body lipid stores. Eur J Clin Pharmacol 1987;32Ê:211-215.
50. Johansson I, Oscarson M, Yue QY Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. Mol Phamacol 1994;46:452-459.

51. Ahsan CH, Renwick AG, Macklin B, Macklin B, Challenor VF, Waller DG, George CF. Ethnic differences in the pharmacogenetisc of oral nifedipine Br J Clin Parmacol 1991;31:399-403.
52. Ahsan CH, Renwick AG, Waller DG Challenor VF, George CF, Amanullah M. The influences of dose and ethnic origins on the pharmacogenetics of nifedipine. Clin Pharmacol Ther 1993;54:329-338.
53. Herken H, Aynacıoğlu AS, Esgi K, Vırıt O. Psikiyatri Hastalarında Sitokrom P450 2D6 Yavaş ve Ultrahızlı Metabolizör Sıklıkları. Türk Psikiyatr Derg 2001;12:83-88.
54. Olesen AV, Linnet K Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. Ther Drug Monit 1999;21:87-90.
55. Bertilsson L, Lou YQ, Du YL Liu Y, Kuang TY, Liao XM, Wang KY, Reviriego J, Iselius L, Sjoqvist F.Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquine and S-mephenitoin. Clin Pharmacol Ther 1992:51: 388-397.
56. DahI ML, Johansson I, Palmertz MP Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F. Analysis of the CYP2D6 gene in relation to debrisoquine and desipramine hydroxylation in a Swedish population. Clin Pharmacol Ther 1992;51:12-17.
57. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. Am J Hum Genet 1997;60:284-295.
58. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F.Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population:analysis of the moleculer genetic basis. J Pharmacol Exp Ther 1995;274:516-520.
59. Bernal ML, Sinues B, Johansson l McLellan RA, Wennerholm A, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Bertilsson L. Ten percent of North Spanish individuals carry duplicated or triplicated CYP2D6 genes associated with ultrarapid metabolism of debrisoquine. Pharmacogenetics 1999;9:657-660.
60. Scordo MG, Spina E, Facciola G Avenoso A, Johansson I, Dahl ML. Cyrochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9 hydroxyrisperidone. Psychopharmacology 1999;147:300-305.
61. Scordo MG, Spina E, Romeo P Dahl ML, Bertilsson L, Johansson I, Sjoqvist F. CYP2D6 genorype and antipsychotic induced extrapyramidal side-effects in schizophrenic patients. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:679-683.
62. Aynacıoğlu AŞ, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schroder T, Kayaalp SO, Roots I, Brockmoller J. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 185-192.
63. Lane HY, Hu Oyp, Jann MW Deng HC, Lin HN, Chang WH. Dextromethorphan phenotyping and haloperidol disposition in schizophrenic patients. Psychiatry Res 1997;69:105-111.
64. Pollock BG, Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Altieri LP, Perel JM. Prospective cytochrome P450 phenotyping for neuroleptic treatment in dementia. Psychopharmacol Bull 1995;31:327-331.
65. Aitchison KJ, Munro J, Wright P Smith S, Makoff AJ, Sachse C, Sham PC, Murray RM, Collier DA, Kerwin RW. Failure respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6 ultrarapid hydroxylation. Br J Clin Pharmacol 1999;48:388-394.

66. Sachse C, Schmider A, Kanitz P. Frequency of CYP2D6 genotypes in schizphrenic patients and relation to anti-psychotic therapy. Proceedings of the VII J World Conference on Clinical Phaımacology and TherapeUtics & 4ıh Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. " Florence. 2000 Italy.
67. Spina E, Ancione M, Di Rosa AE Meduri M, Caputi AP. Polymorphic debrisoqune oxidation and acute neuroleptic-induced adverse effects. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:347-348.
68. Spina E, Smriale V, Valvo S Ancione M, Di Rosa AE, Meduri M, Caputi AP. Debrisoquine oxidation phenotype and neuroleptic-induced dystonic reactions. Acta Psychiatr Scand 1992;86:364-366.
69. Meyer JW, Woggon B, Baumann P Meyer UA. Clinical implications of slow sulphoxidation of thioridazine in a poor metabolizer of the debrisoquine type. Eur J Clin Pharmacol 1990;39:613-614.
70. Otani K. Kaneko S, Fukushima Y, Chiba K, Ishizaki T. NMS and genetic drug oxidation. Br J Psychiatry. 1991;159:595-596.
71. Ueno S, Otani K, Kaneko S Koshiro K, Kondoh K, Kotani Y, Sano A. Cytochrome P450 2D6 gene polymorphism is not associated with neuroleptic malignanı syndrome. Biol. Psychiatry 1996;40:72-74.
72. Kawanishi Y, Tachikawa H, Suzuki T. Pharmacogenomics and schizophrenia. Eur J Pharmacol 2000;410:227-241.
73. Iwahashi K, Yoshihara E, Nakamura K Ameno K, Watanabe M, Tsuneoka Y, Ichikawa Y, Igarashi K. CYP2D6 Hha I genotype and the neuroleptic malignant syndrome. Neuropsychobiology 1999;39:33-37.
74. Andreassen OA, Maeewan T, Gulbrandsen K, McCreadie RG, Steen VM. Non functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. Psychopharmacology 1997;131:174-179.
75. Arthur H, DahI ML, Siwerts B, Sjoqvist F. Polymorphic drug metabolism in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol 1995;15: 211-216.
76. Ohmori O, Suzuki T, Kojima H Shinkai T, Terao T, Mita T, Abe K. Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese sehizophrenics. Schizophr. Res, 1998;32:107-113.
77. Ohmori O, Kojima H, Shinkai T Terao T, Suzuki T, Abe K. Genetic association analysis between CYP2D6*2 allele and tardive dyskinesia in sehizophrenic patients. Psychiatry Res 1999;87:239-244.
78. Funderburg LG, Vemees JE, True JE, Miller AL. Seizure following addition of erythromycin to clozapine therapy. Am.J Psychiatry 1994;151:1840-1841.
79. Weber WW Pharmacogenetics New York (NY): Oxford University Press, 1997;41-70.
80. Uhr M, Steckler T, Yassouridis A, Holsboer F. Penetration of amitriptillin, but not of fluoksetin, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to MDR1A p-glychoprotein gene distruption. Neuropsychopharmacology 2000;22;380-387.
81. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, Johne A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphism of the human multidrug-resistance gene:multipl sequence variations and correlation of one allele with P-glychoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:3473-3478.

82. Prior Tl, Chue PS, Tibbo P, Baker GB. Drug metabolism and atypical antipsychotics. Eur Neuropsychopharmacol 1999;9:301-309.
83. Hiemke C, Weigmann H, Hamer S Dahmen N, Wetzel H, Muller H. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. Clin Psychopharmacol 1994;14:279-281.
84. Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A Wiesner J, Weigmann H, Harter S, Hiemke C. Pharmacokinetic interaction of clozapine with selective serotonin re-uptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. Clin Psychopharmacol 1998;18:2-9.
85. Shader RI, Greenblatt DJ. Clozapine and fluvox-amine, a curious complexity, J Clin Psychopharmacol 1998;18:101-102.
86. Haring C, Fleischhacker W, Schett P, Humpel C, Barnas C, Saria A. Influence of plasma related variables on clozapine levels. Am J Psychiatry 1990;147:1471-1475.
87. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentration in plasma in schizophrenia: effect of smoking. J Clin Psychopharmacol 1993;13:383-390.
88. Centorrino F, Baldessatini RJ, Kando J. Frankenburg FR, Volpicelli SA, Puopolo PR, Flood JG. Serum concentrations of clozapine and its metabolites: Effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. Am J Psychiatry 1994;151:123-125.
89. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Volpicelli SA, Puopolo PR, Flood JG. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin re-uptake inhibitors. Am J Psychiatry 1996;153:820-822.
90. Spina E, Avenoso A, Facciola G Fabrazzo M, Monteleone P, Maj M, Perucca E, Caputi AP. Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 1998;13:141-145.
91. Fischer V, Vogels B, Maurer G Tynes RE. The antipsychotic clozapine is metabolized by the polymorphic human microsomal and recombinant cytochrome P450 2D6. Pharmacol Exp Ther 1992;260:1355-1360.
92. Linnet K, Olesen AV. Metabolism of clozapine by cDNA expressed human cytochrome P450 enzymes. Drug Metab Dispos 1997;25:1379-1382.
93. Pirmohamed M, Williams D, Madden S Templeton E, Park BK. Metabolism and bioactivation of clozapine by human liver in vitro. Pharmacol Exp Ther 1995;272:984-990.
94. Eiermann B, Engel G, Johansson I Zanger UM, Bertilsson L.The involvement of CYP 1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. Br J Clin Pharmacol 1997;44;439-446.
95. Cohen LG, Chesley S, Eugenio L, Flood JG, Fisch J, Goff DC. Erythromycin-induced clozapine toxic reaction. Arch Int Med 1996;156;675-677.
96. Hagg S, Spigset O, Mjorndal T, Grenberg K, Persbo-Lundquist G, Dahlqvist R. Absence of interaction between erytromycin and a single dose of clozapine Eur J Clin Pharmacol 1999;55:221-226.
97. Dahl ML, Llerena A, Bondesson U, Lindstrom L, Bertilsson L. Dispozition of clozapine inman:Lack of association with debrisoquine and s mephenitoine. Br J Clin Pharmacol 1994;37:71-74.
98. Kassahun K, Martiuz E, Nyhart E Obermeyer B, Gillespie T, Murphy A, Goodwin RM, Tupper D, Callaghan JT, Lemberger L. Disposition and biotransformation of the antipsychoric agent olanzapine in humans. Drug Metab.Dispos 1997;25:81-93.

99. De Jong J, Hoogenboom B, Van Troostwijck LO, de Haan L. Interaction of olanzapine with Fluvoxamine. Psychopharmacology 2001;156:219-220.
100. Markowitz JS, Devane CL Suspected ciprofloxacin inhibition of olanzapine resulting in increased plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol 1999;19:289-291.
101. Callaghan JT, Bregstrom FRF. Ptok LR, Beasley CM. Olanzapine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. Clin Pharmacokinet. 1999;37:177-193.
102. Devane CL, Nemeroff CB Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. Clin Pharmacokinet 2001;40:509-522.
103. Caccia S. Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. Clin Pharmacokinet 2000;38: 393-414.
104. Dev V, Raniwalla J Quetiapine: a review of irs safety in the management of schizophrenia. Drug Saf 2000;23:295-307.
105. Shiraga T, Kaneko H, Iwasaki K, Tozuka Z, Suzuki A, Hata T. Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of zotepine, an antipsychotic drug, in human liver microsomes. Xenobiotica 1999;29:217-229.
106. Hubbard JW, Midha KK, Hawe EM McKay G, Marder SR, Aravagiri M, Korchinski ED. Metabolism of phenothiazine and butyrophenone antipsychotic drugs: a review of some recent research findings and clinical implications. Br J Psychiatry 1993;163:19-24.
107. Fang J, Gorrod JW Metabolism, pharmacogenetics and metabolk drug-drug interactions of antipsychotic drugs. Cell Mol Neurobiol 1999;19:491-510.
108. Yoshii K, Kobayashi K, Tsumuji M Tani M, Shimada N, Chiba K. ldentification of human cyrochrome P450 isoforms involved in the 7-hydroxylation of chlorpromazine by human liver microsomes. Life Sciences 2000;67:175-184.
109. Eap CB, Guenten TW, Schaublin Loidl M, Stabl M, Koeb L, Powell K, Baumann P. Plasma levels of the enantiomers of thioridazine, thioridazine 2-sulfoxide, thioridazine 2-sulfone and thioridazine 5-sulfaxide in poor and extensive metabolizers of dextromethorphan and mephenytoin. Clin Pharmacol Ther 1996;59:322-331.
110. Joergensen A. Metabolism and pharmacokinetics of antipsychotic drugs. Prog Drug Metabolism 1986;9:111-174.
111. Dahl-Pustinen ML, Liden A, Alm C, Nordin C, Bertilsson L. Disposition of perphenazine is related to polymorphic debrisoquin hydroxylation in human beings. Clin Pharmacol Ther1989; 46:78-81.
112. Özdemir V, Naranjo CA, Herrmann N, Reed K, Sellers EM, Kalow W. Paroxetine potentiates the central nervous system side effects of perphenazine:contribution of cytochrome P4502D6 inhibition in vivo. Clin Pharmacol Ther 1997;62:344-347.
113. Olesen OV, Linnet K. İdentification of the human cytochrome p450 isoform mediating in vitro N-deaskylation of perphenazine Br J Clin Pharmacol 2000;50:563-571.
114. Pan L, Belpaire FM In vitro study on the involvement of CYP1A2, CYF2D6 and CYF3A4 in the metabolism of haloperidol and reduced haloperidol. Eur J Clin. Pharmacol 1999;55:599-604.
115. Avenoso A, Spina E, Campo G Facciola G, Ferlito M, Zuccaro P, Perucca E, Caputi AP. Interaction between fluoxetine and haloperidol: pharmacokinetic and clinical implications. Pharmacol Res 1997;35:335-339.
116. Suzuki A, Otani K, Mihara K Yasui N, Kaneko S, Inoue Y, Hayashi K. Effects of the CYP2D6 genotype on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese schizophrenic patients. Pharmacogenetics 1997;7:415-418.

117. Mihara K, Suzuki A, Kondo T Yasui N, Furukori H, Nagashima U, Ono S, Kaneko S, Otani K, Inoue Y. Effect of a genetic polymorphism of CYF 1A2 inducibility on the steady state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. Ther Drug Monit 2000;22:245-249.
118. Someya T, Suzuki Y, Shimoda K Hirokane G, Morita S, Yokono A, Inoue Y, Takahashi S. The effect of cytochrome P450 2D6 genotypes on haloperidol metabolism: A preliminary study in a psychiatric population. Psychia. Clin Neurosci 1999;53:593-597.
119. Fang J, Baker GB, Silverstone PH Coutts RT. Involvement of CYF3A4 and CYP2D6 in the metabolism of haloperidol. Cell Mol Neurobiol 1997;17:227-233.
120. Yasui N, Kondo T, Otani K Furukori H, Mihara K, Suzuki A, Kaneko S, Inoue Y. Effects of itraconazole on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and its reduced metabolite in schizophrenic patients: in vivo evidence of the involvement of CYP3A4 for haloperidol metabolism. Clin Psychopharmacol 1999;19:149-154.
121. Daniel DG, Randolph C, Jaskiw G Handel S, Williams T, Abi-Dargham A, Shoaf S, Egan M, Elkashef A, Liboff S. Coadministration of fluvoxamine increases serum concentrations of haloperidol. Clin Psychopharmacol 1994;14:340-343.
122. Pan L, VanDer Stichele R, Rosseel MT Berlo JA, De Schepper N, Belpaire FM. Effects of smoking, CYP2D6 genotype and concomitant drug intake on the steady state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in schizophrenic inpatients. Ther Drug Monit 1999;21:489-497.
123. Shimoda K, Morita S, Yokono A, Someya T, Hirokane G, Sunahara N, Takahashi S.CYF2D6*10 alleles are not the determinant of the plasma haloperidol concentrations in Asian patients. Ther Drug Monit 2000;122:392--396.
124. Mihara K, Suzuki A, Kondo T Yasui N, Furukori H, Nagashima U, Otani K, Kaneko S, Inoue Y. Effects of the CYP2D6* 10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. Clin Pharmacol Ther 1999;65:291-294.
125. Van Beijsterveldt LEC, Geerts RJF, Leysen JE Megens AA, Van den Eynde HM, Meuldermans WE, Heykants JJ. The region ai brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat. Psychopharmacology 1994;14:53-62.
126. Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, De Coster R, Heykants J, Jansen AA, Zylicz Z, Visscher HW, Jonkman JH. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 1993;54:257-268.
127. Herken H, Aynacıoğlu AŞ, Bauer S, Root I, Brockmoller J. Psikiyatrik hastalara oral tek doz risperidon uygulamasından sonra serum risperidon ve aktif metaboliti 9-hidroksirisperidon konsantrasyonları 36.Ulusal Psikiyatri Kongresi Belek Antalya.. s50. 3-7 Ekim 2000.
128. Bork JA. Rogers T, Wedlund PJ de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: The role of cytochromes P450 2D6 and 3A. J Clin Psychiatry 1999;60:469-476.
129. Güsey C, Aarno T, Spigset O. Risperidone metabolism and the impact of being a cytochrome p450 2D6 ultrarapid metabolizer. J Clin Psychiatry 2000;61:600-601. Grant DM. Pharmacogenomics and changing face of clinical pharmacology. Can J Clin Pharmacol 1999;6:131-132.
130. Spina E, Avenoso A, Facciola G Scordo MG, Ancione M, Madia AG, Ventimiglia A, Perucca E. Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. Psychopharmacology 2001;153: 238-243.

131. Spina E, Avenoso A, Facciola G. Scordo MG, Ancione M, Madia A. Plasma concentrations of risperidone and 9--hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. Ther Drug Monic 2001;23:223-227.
132. Spina E, Avenoso A, Facciola G Salemi M, Scordo MG, Giacobello T, Madia AG, Perucca E. Plasma concentrations of risperidone and 9--hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. Ther Drug Monic 2000;22:481-485.
133. Spina E, Scordo MG, Avenoso A, Perucca E. Adverse drug interaction between risperidone and carbamazepine in a patient with chronic schizphrenia and deficient CYP2D6 activity. J Clin Psychopharmacol 2001;21:108-109.
134. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics: a placebo -conrtolled crossover study in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 49(Suppl. I), 7I-76.
135. Miceli JJ, Anziano RJ, Robarge L. Hansen RA, Laurent A.The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healty volunteers. Br J Clin Pharmacol 2000;49:65-70.
136. Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. Lancet 1995;29: 346(8970):281-2.
137. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, Lesch KP, Meyer JF, Sham P, Collier DA, Murray RM, Kerwin RW. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. Lancet 2000;355(9215):1615-6.
138. Masellis M, Basile V, Meltzer HY Lieberman JA, Sevy S, Macciardi FM, Cola P, Howard A, Badri F, Nothen MM, Kalow W, Kennedy JL. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. Neuropsychopharmacology1998;19:123-132.
139. Herken H, Erdal E, Esgi K, Vırıt O. Şizofreni Tedavisinde risperidon tedavisine yanıt ile 5 HT2A reseptor gen polimorfizmi (T102C ve 1438G/A) arası ilişki. 38. Ulusal Psikiyatri Kongresi 22-27 Ekim 2002. Marmaris.
140. Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, Chang WH. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-Ht2A receptor gene. Am J Psychiatry 2002;159:1593-1595.
141. Zalsman G, Frisch A, Lev-Ran S, Martin A, Michaelovsky E, Bensason D, Gothelf D, Nahshoni E, Tyano S, Weizman A. DRD4 exon II polymorphism and response to risperidone in israeli adolescents with schizophrenia:a pilot pharmacogenetic study. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13:183-185.
142. Illi A, Kampman O, Antilla S, Roivas M, Mattila KM, Lehtimaki T, Leinonen E. Interaction between angiotensin-converting enzyme and carechol-o-methyltransferase genotypes in schizophrenics with poor response to conventional neuroleptics. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13:147-151.
143. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients:meta- analyses of prospective studies. JAMA 1998;279:1200-1205.
144. Herken H, Erdal ME, Boke Ö Savas HA. Tardıve Dyskınesıa Is Not Assocıated Wıth The Polymorphısms Of 5,-Ht2a Receptor Gene, Serotonın Transporter Gene And Catechol-O-Methyltransferase Gene. Eur Psychiatry 2003;18:77-81.
145. Basile VS, Masellis M, Badri F, Paterson AD, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Macciardi F, Kennedy JL. Association of Msc I polymorphism of the dopamin D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1999;21:17-27.

146. Steen VM, Lovlie R, MacEvan T, McCreadie RG. Dopamin D3 receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. Mol Psychiatry 1997;2:139-145.
147. Woo SI, Kim JW, Rha E Han SH, Hahn KH, Park CS, Sohn JW. Association of the Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in Korean schizophrenics. Psychiatry Clin Neurosci 2002;56:469-74
148. Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B Goltser T, Shalem R, Schlafman M, Dorevitch A, Yakir A, Greenberg D, Lerner A, Lerer B. Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia.Mol Psychiatry 2001;6:225-9.
149. Herken H, Uz E, Özyurt H Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence That The Activities Of Erythrocyte Free Radical Scavenging Enzymes And The Products Of Lipid Peroxidation Are Increased In Different Forms Of Schizophrenia. Mol psychiatry 2001;6:66-73.
150. Ellingrod VL, Schultz SK, Arndt S. Association between cytochrome P4502D6 (CYP2D6) genotype, antipsychotic exposure, and abnormal involuntary movement scale (AIMS) score. Psychiatr Genet 2000;10:9-11.
151. http://medicine.iupui.edu/flockhart/p450.doc

Tablo 1. Sitokrom Enzimlerinin Substratları (151'den revize edilerek alınmıştır)

1A2	2C19	2C9	2D6	3A4, 5, 7
Antidepresanl Amitirptillin Klomipramin Fluvoksamin İmipramin **Antipsikotikl**. Klozapin Olanzapin Trifloperazin Haloperidol **Diğerleri** Kafein Teofillin Estradiol Meksiletin Fenasetin Naproksen Propranolol Siklobenzamin Ondansetron Nopivacain Warfarin acetaminophen takrin verapamil zileuton zolmitriptan	**Proton Pompa Inhibitorleri** Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol **Anti-Epileptikler** diazepam phenytoin mefenitoin Fenobarbiton **Antidepresanl**. Amitirptillin Citalopram Imipramin Moklobemid Klomipramin **Diğerleri** carisoprodol siklofosfamit heksobarbital indometazin primidon progesteron progoanil awrfarin nilutamit tenisopit Propranolol Klozapin	**NSAID'ler** Diklofenak Ibuprofen Naproksen Piroksikam Suprafen **oral hypoglisemikler** Talbutamid Glipizit **Angiotensin Ii Blokerleri** Losartan Irbesartan **Antidepresanlar** Amitirptillin Fluoksetin Selekoksib Fluvastatin Tamoksifen Fenitoin Toesemid Warfarin	**Beta Blokerler** Karvedilol Metaprolol Propafenon Timolol **Anti-Depresanlar** Amitriptillin Klomipramin Desipramin Imipramin Paroksetin Fluoksetin Fluvoksamin Nortriptillin Venlafaksin Mianserin Maprotillin Desmetilsitalopram **Antipsikotikler** Haloperidol Perfenazin Risperidon Tiyoridazin Zuklopentiksol **Diğerleri** Amfetamin Klorfeniramin Kodein Debrisokuin Deksfenfluramin Dekstrometorfan Flekainid Lidokain Metaklopramit Meksiletin Spartain Tramolol Fenasetin Proranolol Tamoksifen Tramolol	**Makrolit Grubu** Klaritromisin Eritromisin (3A5 hariç) Azitromisin **Antiaritmikler** Kinidin(3A5 hariç) **Benzodiazepinl.** Klonozepam Alprazolam Diazepam Midazolam Triazolam **Antipsikotikler** Haloperidol Klozapin Ziprasidon Ketiyapin Risperidon Pimozit **Antidepresanlar** Trazodon Nefazodon Aitriptillin Imipramin Klomipramin Fluoksetin Fluvoksamin Venlafaksin Sertralin **Hiv Antiviraller** Indinavir Nelfinavir Ritanavir Saquinavir **Antihistaminikler** Astemizol Klorfeniramin Terfenadin **Calsiyum Kan. Bl.** Amlodipin Diltiazem Felodipine Nifedipin Nisoldipin Nitrendipin Verapamil **Steroidler** estradiol Hidrokortizon Progesteron testosteron **Diğerleri** Oral kontraseptifler Valproat Cafergot Kafein Kokain Dapson Dekstrometorfan Lidokain Metadon Propranolol Sildenafil Tamoksifen Vinkristin Zolpidem

Tablo 2. de Sitokrom enzimlerinin indükleyicileri listelenmiştir (151'den revize edilerek alınmıştır)

1A2	2C19	2C9	2D6	3A4, 5, 7
Brokoli Brüksel lahanası kömürde pişirilmiş et İnsulin Metilkolantren (metylcholanthrene) Modafinil Nafsillin Naptoflavon (Naphthoflavone) Omeprazol Sigara dumanı	Karbamazepin Norethindron Pentobarbital Prednizon Rifampin	Rifampin Sekobarbital	Deksametazon Rifampin	HIV Antiviraller Efavirenz Nevirapin Brabituratlar Karbamazepin Glukokortikoitler Modafinil Fenobarbital Fenitoin Rifampin Aziz John Bitkileri Rifabutin Troglitazon Pioglitazon

Tablo 3: Farklı Populasyonlarda CYP2C19 Yavaş Metabolizör Sıklığı

Populasyon	Yavaş Metabolizör (%)
Türkler	0.99
Türkler	0.94
Avustralyalılar	3.0
İsveçliler	2.8
Beyaz Amerikalılar	2.0
Zenci Amerikalılar	3.6
Etiyopyalılar	5.2
Zimbabweli Shonalar	3.9
Estonyalılar	2.2
Suudi Araplar	2.0
Tanzanyalılar	7.5
Çinliler	11.0
Kuzey Hintliler	11.0
Koreliler	16.0
Koreliler	12.6
G. Pasifik Polonezleri	13.6
Çinli-Tayvanlılar	15.0
Çinli Bai'ler	13.4
Çinli Han'lar	20.0
Filipinliler	23.0
Japonlar	23.6

Aynacıoğlu ve ark.(62)'dan revize edilerek alınmıştır.

Tablo 4 .CYP2D6 Enziminin toplumlar arası farklılıkları

Toplum	Sayı	Zayıf Metabolizor	Ultra hızlı grup
Kore	152	0	0,3
Çin	113	0	1,3
İsveç	270	8	1
Alman	589	7	2
Fransız	265	8,4	1,9
Beyaz Amerikalı	464	5,8	2,2
Siyah Amerikalı	246	3,3	2,4
Nikaragualı	137	3,6	1,1
Kuzey İspanya	147	5,4	5,1
Güney İspanya	217	2,8	3,5
Türkiye	404	1,49	8,66
Türkiye	326	3,4	
Suudi Arabistan	101	2	10
Siyah Etiyopyalılar	122	1,8	16
Türk Psikiyatri hastaları	68	1,4	10,3
Amerikalı Psikiyatri hastaları	100	14	

Herken ve ark (53)'den revize edilerek alınmıştır.

Tablo 5'de Sitokrom enzimlerinin inhibitörleri listelenmiştir (151'den revize edilerek alınmıştır)

1A2	2C19	2C9	2D6	3A4, 5, 7
amiodaron simetidin Florokinolonlar Fluvoksamin Furafillin (Furafylline) İnterferon	Simetidine Felbamat Fluoksetin Fluvoksamin İndometazin Ketokonazol Lansaprazol Modifinil Omeprazol Paroksetin Probenisit Ticlodipin Topiramat	Amiodaron Flukonazol Fluvostatin Fluvoksamin İzoniyazit Lovastatin Paroksetin Fenilbutazon Probenisid Sertralin Sulfpmetoksazol Sulfafenazol Teniposit Trimetoprim Zafirlukast	Amiodaron Bupropion Celecoksib Klorpromazim Klorfeniramin Simetidin Klomipramin Kokain Doksorubisin Fluoksetin Halofantrine Haloperidol Levopromazin Metaklopramit Metadon Mibefradil Moklobemid Paroksetin Kinidin Ranitidin Ritanovir Sertralin Terbinafin	HIV Antiviraller Delaviridin İndinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Amiodaron Azitromisin Simetidin Siprofloksazin Klaritromisin Diltiazem Eritromisin Flukonazol Fluvoksamin Gestodene Greyfurt suyu İtrakonazol Ketokonazol Mifepriston Nefazodon Norfloksazin Norfluoksetin Verapamil Mibefradil

Tablo 6'da antipsikotikleri metabolize eden sitokrom enzimleri toplu olarak gösterilmiştir

İlaç	**Sitokrom enzimleri**				
	1A2	**2C9**	**2C19**	**2D6**	**3A4**
Klorpromazin	+	-	-	+	-
Tiyoridazin	+	-		+	-
Perfenazin	±	-	+	+	+
Zuklopentiksol	-	-	-	+	-
Haloperidol	+	-	-	+	+
Klozapin	+	-			+
Olanzapin	+	-	+	+	-
Ketiyapin	-	-	-	+	+
Risperidon	-	-	-	+	+
Ziprasidon	-	-	-	-	+
Zotepin	+	-		+	+

+:yeterli veri var -:veri yok ±:tartışmalı veri var

(Scordo ve Spina (26), ve Aitchison (2)'dan revize edilerek alınmıştır).

Bölüm 10

EPİLEPSİ VE PSİKOZ

Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Eski Yunanlılara kadar epileptik hastaların Tanrının gazabına uğramış kişiler olduğu düşünülürdü. İlk kez Hipokrat (doğumu M.Ö. 460), diğer hastalıklar gibi epilepsinin de insan organizmasından kaynaklandığını ve doğal nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığını bildirmiştir. Hipokrat, epilepsinin beyne ait bir hastalık olduğunu ilk söyleyen kişidir. Ona göre epilepsi, hava yokluğunun beyni etkilemesine bağlıdır.

Öteden beri epileptik nöbetlerin sıklığının, ay tarafından düzenlendiğine inanılmıştır. Ayın dönemlerini düzenleyen kişinin de tanrı olduğuna inanıldığından, epilepsiye ve epileptiklere herzaman tanrısal bir imaj yüklenir olmuştur. Eski Yunan ve Roma dönemlerinde bir "lunatic(bugünkü ikili anlamında delilik ve aya ait)"terimi vardır. Bu terim, yukarıda açıklanan nedenle, herzaman epileptiklerle sınırlı kalmıştır (bugünkü anlamından farklı olarak). "Maniac" terimi ise, daha çok akıl hastalığına eşdeğerde kullanılmış ve şeytanın işi (tanrının değil) olarak görülmüştür. Ancak inanışa göre, eğer epileptik nöbetler uzun sürerse, bu kişiler "lunatic" oldukları kadar "maniac" hale de gelirler. İlk çağın bu görüşü, bugün de epileptik psikozla ilgili yaklaşımın önemli köşe taşlarındandır. Bugünkü anlamıyla epilepsi ve psikoz bağlantısını kuran terimler geçen yüzyılın sonunda kullanılmaya başlanılmıştır. Bu tür ifadeler, İngiltere ve Almanya'da aynı anda ortaya çıkmışlardır. 1873'de Mausley, "epileptic neurosis" terimini kullanmıştır. Mausley'e göre epileptik nörozlu hastalar, "patlayıcı nitelikte saldırganlık nöbetlerini geçirirler".

Epilepsi eskiden homojen bir hastalık olarak kabul edilirken, günümüzde morfolojik, fizyolojik, moleküler anormalliklerin bir semptomu olduğu bilinmektedir. Şizofrenide olduğu gibi, hastaların küçük bir bölümünde lateral ventriküllerde genişleme vardır. Epilepsi hastalarının yarısından fazlasında beyinde spesifik patolojik özellik bulunmamaktadır.Hippokampal nöron kaybı ve hippokampal skleroz (gliosis) jeneralize epilepsili hastalarda ilk olarak bulunan morfolojik değişikliklerdir.Temporal lob epilepsili hastaların %40-50'sinde vardır. Posttravmatik skarlar ve gelişimsel veya neoplastik değişiklikler, değişik fokal ya da jeneralize nöbetleri olan hastaların beyinlerinde %10-15 oranında bulunur. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile interiktal periodda fokal epilepsi bölgelerinde hipometabolizma; nöbet süresince bu bölgelerde hipermetabolizma olduğu saptanmıştır.

Şizofrenide lateral ve üçüncü ventriküllerdeki genişleme, hastaların küçük bir kısmında görülür.Şizofrenik hastaların bazılarının beyninde hipokampus volümünde azalma vardır, fakat bu azalma epilepside olduğu gibi belirgin nöronal kayıp, displasi, ağır gliosis veya fibrillerin anormal proliferasyonu ile beraber değildir (Casanova ve ark. 1990; Goldsmith ve Joyce 1995). Epilepsinin aksine şizofrenik olguların EEG'leri genellikle normal veya çok hafif anormallikler ve spesifik veya lokalize olmayan özellikler gösterir.

Fonksiyonel görüntüleme ve EEG sıklıkla epileptik odağı ayırt ettirebilir; şizofrenik hastaların beyinleri fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile incelendiğinde hastaların bir kısmında hipofrontalite gözlemlenir. Epilepside dentate girustaki aksonal büyüme eksitotoksik veya anoksik beyin hasarlanmalarına karşı glutamaterjik granül hücrelerinin hatalı yanıtı olarak görülmektedir. Şizofreni genetik olarak beyindeki hasarlanmaya karşı glutamat dışı sistemlerdeki reseptörlerin, dendritlerin, aksonların sınırlanmış kompansatuar proliferatif yanıtı olarak ortaya çıkmaktadır.

Epileptik hastalarda görülen psikiyatrik bozukluklar başlıca üç başlık altında incelenir:

a) Nöbet anındaki,
b) Postiktal dönemdeki,
c) İnteriktal devredeki psikiyatrik bozukluklar.

Bu yaklaşımın temelinde aslında 1873'lerde ortaya atılmış Morel teorisi vardır. Bu teoriye göre bütün mental bozukluklar, epilepsi de dahil olmak üzere, progresif nitelikli herediter dejeneratif bir hastalığa bağlıdır. Sonraki yıllarda Van Gieson, epileptik karakter,kişilik terimleriyle birlikte psikomotor epilepsi terimini kullanır olmuştur. Bu iki terim birbirine karışmış, 1938 lerde de Lennox bu hastalığa ilişkin bazı EEG paternlerini tariflemiştir. Bulunduğumuz yüzyılın ilk yarısında epileptik kişilik, "egosantrik, hassas, emosyonel olarak patlayıcı, sosyal adaptasyon güçlüğü içinde bulunmak" olarak tariflenmiştir. "Epileptik mani" terimi de, tehlikeli ve homisidal davranışları olan hastalar için kullanılmıştır. "Histerik konvülsiyon" ise, histerik hastalarda görülen konvülsiyon benzeri nöbetler için kullanılagelmiştir.

Nöbet anındaki psikiyatrik bozukluklar:

Üç devrede görülürler. Prodromal (preiktal), iktal ve erken postiktal dönem. Prodromal semptomlar nöbetten birkaç saat, birkaç gün önce görülebilir. Daha çok yatan hastalarda rastlanır. İrritabilite ve disfori sıkça görülür. Yatan hastaların %20 sinde rastlanır.

Nöbet geçtikten sonra tablo ortadan kalkar.
Doğrudan nöbetle ilgili psikiyatrik bozukluklar daha çok kompleks parsiyel nöbetler, petit mal ve psikomotor statusa bağlı olarak gelişir. Bu nöbetler orijin olarak temporal lobdan kaynaklanırlar. O nedenle de, düşünce bozuklukları ve reküren kompulsif düşünceler, otomatik davranış, varsanı, duygulanım ve hafızada değişiklikler başat belirtilerdir. Varsanılar iyi gelişmiş ve şekillidir. Hasta, varsanılarını dışardan bir göz gibi izler takip eder. Sanki bilinci ikiye yarılmış gibidir. Bu duruma "mental diplopi" denilir.

Varsanılar, multimodal karakterde (aynı anda işitsel, görsel veya başka bir duyudan) olabilir. Daha çok primer duyusal korteksten değil, sekonder (assosiyasyon) korteksten kaynak alır.

Görsel varsanılar: Primer görsel korteksteki epileptik aktiviteye bağlı olarak, aydınlık -karanlık bantlar, beyaz ya da renkli küçük halka ve elipsler şeklinde olabilir (Brindley 1973). Şekiller basit, sabit, hareketli, çok renkli ya da renksiz olabilir (Daly 1975). Bazen bir ağaç, bir dağ olabilir. Bazen de daha kompleks biçimde, sokakta hasta kendini birisiyle beraber yürüyor gibi görebilir. Primer korteksten şekilsiz olarak akan görüntülerin assosiasyon korteksine girdikten sonra şekil aldığı düşünülmektedir.

İşitsel varsanılar: Hastanın isminin çağrıldığı ya da daha değişik biçimde olabilir.

Vertiginöz varsanılar: Hasta bir doğru ya da bir daire üzerinde yer değiştiriyormuş gibi hisseder (Smith 1960).

Koku varsanıları: Pek tanınmamış kokular duyulmakla beraber yanmış lastik kokusu gibide olabilirler. Genellikle kötü kokulardır.

Tat varsanıları: Metalik ya da tuzlu veya başka bir şekilde olabilir. Seyrek görülür.

Multimodal varsanılar: Birden fazla duyusal sisteme ait varsanılardır. Örneğin, bir araba görüntüsüyle beraber tuzlu bir yiyecek tadı almak, ya da yanık kokusu duymak.

Yanılsamalar: Herhangibir duyusal modalite içinde olabilirler. Görsel yanılsamalar, nesneleri olduğundan daha küçük (mikropsi) veya daha büyük (makropsi) görmek biçiminde olabilir. Varsanı ve yanılsamalar birbirinden ayrılamayacak bir niteliğe de bürünebilirler. Örneğin, karşıdaki kocaman bir

kayayı kurbağa olarak gören kişide varsanı mı vardır, yanılsama mı vardır?

İşitsel yanılsamalar, seslerin çok hafiften ya da çok şiddetli biçimde duyulması, veya sesin yankılanması biçiminde olur. Koku yanılsamaları, duyulan kokunun aniden keskinleşmesi, şiddetlenmesi şeklindedir.

Gustatuvar yanılsamalar seyrek, somatosensoriyal yanılsamalar ise (somatosenarosiyal varsanıların aksine) sıktır. Kol ya da bacak olduğundan büyük veya küçük olarak hissedilebilir. Ekstremitelerden birisi ya da birkaçı vücuttan ayrılmış, uzaklaşmış biçimde algılanabilir.

Afektif Semptomatoloji: Epileptik nöbetler anında her türlü duygusal değişiklik yaşanabilir. Sıklıkla ölüm korkusu yaşanır. Birkaç saniye içinde kaybolur. Nöbetlerde depresyon pek görülmez ancak postiktal dönemde rastlanabilir. Kızgınlık ve erotik yaşantılar seyrektir. Ancak görüldüğünde çok şiddetli olarak ortaya çıkarlar.

Gülme krizleri "gelastik epilepsi" olarak isimlendirilir. Ancak gelastik epilepsi ilginç olarak afektif bir semptom olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü buradaki gülme atak ya da krizlerine en ufak bir mimik eşliği söz konusu değildir. Bu tür patolojik gülmeler genellikle bazal mezansefalik lezyonlarla birliktedir. Beraberinde yüz kızarması görülebilir. Gülme herhangi bir provokasyon olmadan meydana gelir.

Bilişsel semptomlar: Üç tiptedir. a) düşünsel, kavramsal (ideational), b) hafızada bozukluklar c) diğer semptomlar.

Düşünsel plandaki önemli ve sık görülen belirti, zorlu düşüncelerdir (forced thinking). Genellikle alışkın olunmayan yeni birtakım düşüncelerdir. Nöbetin başlangıcında hastanın bilincine sokulurlar. Metafizik ve mistik karakterlidirler.

Hafıza bozukluklarına daha çok hafıza yanılsamaları (illusions) olarak bakmak lazımdır. Deja vu (daha önce hiç görmediği bir kişi ya da nesneyi tanıdığını söylemek), deja entendu (daha önce hiç işitmediği bir sesi tanıdığını söylemek), deja vecu (daha önce hiç yaşamadığı bir olayı yaşadığını düşünmek) ve bunların tam tersi olarak da, Jamais vu (daha önce gördüğü nesne ya da kişileri tanımadığını söylemek), Jamais entendu (daha önce işittiği bir sesi tanımadığını söylemek), Jamais vecu (daha önce yaşadığı olayı yaşamadığını düşünmek) bu hafıza bozukluklarına örnek olarak gösterilebilir. Bu örneklerden ilk üçü benzerlik yanılsaması (familarity), son üçü de yabancılık yanılsaması olarak isimlendirilir.

Depersonalizasyon ve derealizasyon duygularına da agnozik yanılsama denilebilir. Temporal lob epilepsisi olanlarda sık görülür.

Bilinçli olma halinde bozukluk ve psikomotor semptomatoloji (otomatizm): Kompleks parsiyel nöbetlerde, varsanı ve diğer algısal bozukluklar nedeniyle bilinçte bir sislenme meydana gelir.

Parsiyel epileptik deşarjlara bağlı olarakta bilinç sislenmesi meydana gelebilir. Hasta basit ya da kompleks motor hareketler yapar, ancak yaptığı hareketlerin farkında değildir. Bu davranış şekline otomatizm denir. Davranış otomatizması doğrudan epileptik deşarjın kendisine ait olabileceği gibi, herhangi bir epileptik nöbetin postiktal etkisi de olabilir. İktal otomatizmasından sorumlu alan periamigdaloid sahalardır. Unkus, amigdal nükleusu, santral cluastrum ve derin temporoinsular korteks (Silviyan fissürün ön kısmında) periamigdaloid sahalar olarak bilinir. Bu sahaların uyarılması, deneysel olarak %50 olguda otomatizm yaratır.

Epileptik otomatizm davranışı hastadan hastaya değişiklik gösterir. Hastaların hareketleri sanki yarı yarıya amaçlı imiş gibi görünsede çevreye uygunsuzdur. Genellikle 10 saniye gibi kısa sürelidir. 20 - 30 saniyeye kadar uzadığında tekrarlayıcı stereotipik nitelikte hareketler başgösterir.

Kısa süreli olan hareketler, çiğneme, yutkunma şeklinde iken, birkaç dakika gibi daha uzun süreli olanlar daha karmaşıktırlar; soyunma, dolaşma gibi. Epileptik otomatizma anında suça yönelik davranış genellikle seyrektir.

Postiktal Bozukluklar:
Genellikle jeneralize nöbetlerin sonunda bilinç sislenmesi şeklinde kendini gösterir. Kortikal fonksiyonlarda zayıflama görülür. EEG'de teta ve delta aktivitesi ile beraber genel bir yavaşlama söz konusudur. Bilinçte bulanıklık, füg hali görülebilir. Bir iki hafta sürebilir. Tam düzelme meydana gelir.

İnteriktal Bozukluklar:
Epileptik nöbetten bağımsız olarak, nöbetten herhangibir zaman sonra meydana gelirler. Oluşumlarında epilepsi ve/veya serebral epileptojenik bir lezyon rol alır. Nöbetlerin sıklığı bu tür psikiyatrik bozuklukları bir dereceye kadar etkiler. Önemli sayıda çalışma, epileptik hastalarda, genel popülasyonda bulunduğundan daha yüksek oranda psikiyatrik bozukluk bulunduğunu göstermiştir.

İnteriktal dönemde görülen psikiyatrik bozukluklar, genel olarak fonksiyonel psikiyatrik bozukluklara benzer. Ancak klinik tablo bazı noktalarda farklılıklar gösterebilir. Örneğin epileptiklerde görülen şizofreni benzeri psikozda, (epileptik olmayanlardaki şizofreniye göre) daha sıcak bir afekt, hafif ölçülerde bir dağılma, daha çok dinsel motifler içeren paranoid sanrılar, mistik sanrılar ve daha sık olarak da görsel varsanılar bulunur.

İnteriktal psikiyatrik bozukluklar başlıca iki ana gurupta incelenir.
a) Çocukluk dönemindeki psikiyatrik bozukluklar:
1) Nörotik bozukluklar: anksiyete, korku, mutsuzluk, aşırı hassasiyet, kardeşler arasında münakaşa (pek kavgaya varmayacak şekilde).
2) Antisosyal davranışlar.
3) Antisosyal ve nörotik davranışların birlikte görüldüğü durumlar.
4) Hiperkinetik sendrom.
5) Psikoz
b) Erişkin dönemdeki psikiyatrik bozukluklar:
1) Kişilik değişiklikleri ve kişilik bozuklukları.
2) Cinsel fonksiyon bozuklukları.
3) Psikoz; şizofreni benzeri psikoz ve şizoafektif bozukluk.
4) Organik akıl bozukluğu.

Epileptiklerde Görülen Psikiyatrik Bozuklukların Epidemiyolojisi
Bütün popülasyonu kapsayan epidemiyolojik çalışma bulmak güçtür. Ancak bilinen iki önemli çalışma vardır. Her ikisi de İzlanda'da yapılmıştır. Buna göre, epileptik erkeklerin %10'u, epileptik kadınların da %25'i nörotik bulunmuştur. Epileptiklerin yaklaşık yarısı psikiyatrik bozukluklar yönünden normal bulunmuştur.

Diğer çalışmada ise, epileptiklerin yaklaşık üçte birinin "psikolojik güçlükler" gösterdiği, bunların da yarısının (bütün epileptiklerin %15'i) nörotik hasta olduğu görülmüştür. Bütün epileptik hastaların %5-7 oranında psikotik olduğu vurgulanmıştır.

Epilepsinin tipi ile, psikiyatrik belirti ya da bozukluklar arasında da bir bağlantı vardır. Örneğin, temporal lob epilepsisi olanlarda psikolojik problemler %50 gibi yüksek bir oranda iken, bunun dışındaki epilepsi tiplerinde oran %24'e kadar gerilemektedir. Psikiyatrik bozukluk nedeniyle hospitalize edilen temporal lob epileptiklerinin oranı %20 iken, bütün epileptiklerde bu oran %7 dir. Ayrıca epileptiklerin yaklaşık %7'sinin IQ'sunun 75'in altında olduğu da iddia edilmiştir (Bazı serilerde bu oran 5 kat daha düşük bulunmuştur).

Bu araştırmalarda, en çok dikkat edilmesi gereken nokta, epileptik hastanın doğru tanısının konulmasıdır. Epilepsi, klinik ve elektrofizyolojik olarak tanımlanmalı ve diğer senkop ve bayılmalardan dikkatlice ayrılmalıdır. Aşağıda senkop'un bir sınıflandırması verilmiştir.

Senkop Sınıflandırması (nedensel)

Refleks (Vazovagal)	Paralitik
Hemoraji	Tabes
Yüzyukarı durmak	Diabet
Anoksi	Polinöropati
Emosyonel ve ağrıya bağlı	Shy-Drager Sendromu
Karotik sinüs sendromu	Travmatik parapleji
	Alkolizm
Solunum Sistemine bağlı olarak	Hipotansif ilaçlar
Öksürük	Fenotiyazinler
Uzun uzun nefesli alet çalmak	Levadopa
Ağırlık kaldırmak, Yaşlılık	
Kalbe ait nedenler	Beyin sapı
Aritmiler	Migren
Aort stenozu	Vertebrobaziler hastalık
Kongenital kalp hastalığı	

Epileptiklerde İntihar

Epilepside intihar üzerine yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Bu konuda var olan çalışma 15'i geçmez. Araştırmaların önemli bir kısmı da temporal lob epileptiklerinde yapılmıştır.

Temporal lob epilepsisi olan 666 hastadan yaklaşık olarak %0.3 ünün intihar neticesi öldüğü bildirilmiştir. Londra'daki bu ilk çalışmadan sonra, daha çok 1970'li yıllarda yapılan daha yeni çalışmalardaki sonuçlar ise şöyledir:

Yapılan çalışmaların takip süresi 1-27 yıl arasında, örneklem sayısı 77 ile birkaç bin arasında değişmektedir. Çocukların bulunduğu örneklem grupları ayrı tutulursa, 15 yaşından daha büyük epileptikler arasında temporal lob epileptiklerinde intihar riski 25 kat artış göstermektedir. Yani temporal lob epileptikleri, en yüksek oranda intihar riski gösterirler. Öte yandan

epileptiklerin intihardan ölme oranı, bütün ölümlerin yaklaşık olarak %6-20 sini teşkil eder.

Bütün epileptikler dikkate alındığında genel popülasyona göre intihar riskinin 5 kat daha fazla olduğu söylenebilir.

Epileptiklerde görülen psikotik bozukluklar

Epilepside görülen psikotik durumlar şöyle gruplandırılabilir.

- Kısa süreli konfüzyon epizodlarıyla giden kronik psikoz halleri.
- Paranoid psikoz.
- Hebefrenik ya da dezorganize şizofreniyi andıran tablolar.
- Şizoafektif veya manik bozukluk benzeri tablolar.

Epilepsi erkeklerde daha sık görülür (erkek 14/kadın 10); ancak epileptik kadınlar, psikoza karşı daha duyarlıdır.

Psikotik epileptiklerin akrabalarında psikoz insidansı daha yüksektir. Bunlarda premorbid kişilik olarak epileptik kişiliğe uyan bir yapıdan bahsedilmektedir. Agresif, irritabıl ve inatçı bir premorbid kişilikten bahsedilmektedir. Psikotik epileptiklerin, psikotik olmayanlara göre daha entellektüel kişiler olduğu söylenmektedir. Epileptiklerde psikoz başlama yaşı 30 - 40 yaşları arasındadır. Kadınlarda erkeklere göre daha erken yaşlarda başlar. Psikozun epileptiklerde biraz geç yaşlarda başlaması, epilepsi süresi ile ilgilidir. Yani psikozun ortaya çıkması için, uzunca bir süre epilepsinin devam etmesi gerekmektedir. Epilepsinin ve psikozun başlangıç dönemleri arasındaki interval 12-23 yıldır.

Epileptiklerde görülen şizofreni benzeri psikoz, fonksiyonel psikozlarda bazı noktalarda ayrılıklar gösterir. Temporal lob epilepsisi olanlarda paranoid hallusinatuvar bir tablo sık görülür. Bunlarda nisbeten daha sıcak bir afekt vardır. Paranoid, mistik ve grandiyöz sanrılarla edilgenlik hali sıktır. En sık işitsel varsanılar görülür. Hastaların yarısı düşünce bozuklukları gösterir. Mizaç bozukluklarına sık rastlanır. Afektif küntleşme ve katatoni pek görülmez. Otizm seyrek görülür. Hastaların yarısında psikoz sinsi bir başlangıç gösterir. Üçte bir olguda akut başlangıç ve iyi prognoz, kalan az sayıdaki olguda ise epizodik bir başlangıç ve gidiş gözlenir.

Hastaların yarısında psikoz kronik hale gelir. Psikotik hastalar genellikle daha fazla perinatal travmaya maruz kalmışlardır. Beyinde diffüz lezyon yerine daha fokal lezyonlar gösterirler. Psikotik hastaların daha çok sol temporal bölgelerine lokalize bir fokus gösterdikleri belirlense de bazı araştırıcılar bu bulguya karşı çıkmışlardır.

Epileptik nöbetler seyrekleştiği zaman psikotik semptomlar daha belirgin olarak, nöbetler sıklaştığında ise psikoz daha hafif biçimde ortaya çıkmakta ya da iyice silinmektedir. Hatta epileptik nöbetler nedeniyle temporal lobektomi yapılan ve bu şekilde epilepsisi ortadan kaldırılan olguların büyük kısmında psikoz ortaya çıkmaktadır.

Epilepside görülen psikozun etyolojisi hakkında farklı hipotezler vardır. Bunlar iki grupta incelenir.

a) Afinite Hipotezleri
b) Biyolojik Antagonizm Hipotezleri

Afinite hipotezleri üç tanedir. Bunları sırasıyla görelim.

Psikodinamik Mekanizmalar: Afinite hipotezlerinin ilkini oluşturur. Epileptik hastaların aura dönemlerinde fonksiyonel psikotik hastalara benzer bir ruhsal durum geçirdikleri gözlenmiştir. Yine fonksiyonel psikotik hastalarda, psikoz başlamadan önce birkaç kez epileptik hastaların postiktal dönemde yaşadıkları konfüzyona benzer kısa süreli konfüzyon hali yaşadıklarına işaret edilmiştir. Bu benzerliklerden yola çıkarak, epileptiklerin aura dönemlerinde, ya da postiktal hallerde yaşadıkları gerçek dışı deneylerin, belli bir sürenin sonunda hastada psikoza yol açtığı düşünülmektedir.

Subiktal Aktivite: Afinite hipotezlerinin ikincisidir. Epileptik nöbetler, anormal elektriksel aktivitenin "peak" yaptığı dönemlerde ortaya çıkar. Halbuki anormal epileptik aktivitenin peak yapmadığı, fakat bazal bir anormalliği sürdürdüğü durumlarda (kindling) belki epileptik nöbet görülmez. Ancak korku, irkilme gibi bazı semptomlarla giden tablolar belli belirsiz görülür.

Beyin Hasarı: Üçüncü afinite hipotezidir. Epilepsi ile beraberindeki psikozun, neoplazma, travma ve ensefalit gibi beyin hasarına neden olucu faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığını bildirir.

Biyolojik antagonizma hipotezleri ise iki tanedir. Folat hipotezi ve Amin hipotezi. Şimdi de bunları görelim.

Folat Hipotezi: Biyolojik antagonizma hipotezlerindendir. Antikonvülsan tedavilerin folat eksikliğine yol açtığı, bunun da psikoza neden olduğuna işaret eder. Bu durumda folat ile replasman tedavisinin psikozu ortadan kaldırması beklenir. Önemli sayıda çalışma bu öngörüye ters sonuçlar vermiştir.

Amin Hipotezi: Biyolojik antagonizmaya örnektir. Antikonvülsan ilaçlar

monoamin metabolizmasında artışa neden olurlar. Bir büyük çalışmada tedavi gören epileptiklerin, tedavisiz epileptiklere göre BOS HVA ve 5-HIAA değerlerinde yükseklik saptanmıştır. Bu özellikle yüksek dozda antikonvülsan ilaç alan hastalarda böyledir. O halde antikonvülsan tedavi, pekala beyin DA düzeylerini arttırıp psikoza neden olabilir. Ancak hemen belirtmek gerekir ki, bu iddianın tersine sonuç veren pek çok çalışma vardır.

Buraya kadar anılan hipotezler, nisbeten eski ve içinde çelişkiler barındıran, karşı bulgularla yıpratılmış hipotezlerdir.

Yeni hipotezler, daha çok epileptik aktivitenin amigdal ve diğer limbik bölgelerde yarattığı hücre kaybı, gliozis ve diğer dejeneratif oluşumlarla ilgilidir. Deney hayvanlarında, süreğen epileptik aktivitenin hipokampüs Ammon boynuzunda hücre kaybına yol açtığı görülmüştür. Yine asetilkolin esteraz inhibitörü karbokol'ün kedilerin bazolateral amigdal bölgesine topik enjeksiyonunun şiddetli jeneralize epileptik nöbetler yarattığı görülmüştür. Nöbetler ortadan kalktıktan sonra da hayvanların davranış bozuklukları gösterdikleri farkedilmiştir. Amigdalin histolojik kesitlerinde de orta dereceden bir gliozis'e rastlanmıştır.

Amigdalin bazolateral bölgesinde, (epileptik aktivitenin sonunda gelişen) patolojik bir kolaylaşma (facilitation) meydana geldiği ve bu mekanizma ile sinaptik geçişin kolayca gerçekleştiği ve psikozu ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Patolojik kolaylaşma ve gliozis birbiriyle bağlantılı olabilir. Gliozis, temporal bölgelerde sıktır. Talamus ve serebellumda da seyrek değildir. Başlangıçta kişilik değişiklikleri ve sonra da psikoz ortaya çıkar.

Bazı araştırıcılar, gliozis ve progresif beyin dejenerasyonu kavramlarına karşı çıkmışlardır. Çünkü onlara göre, hayatı boyunca 900'den fazla nöbet geçiren bir kişide dahi progressif dejenerasyonun izlerine rastlamak mümkün olmamıştır. Bunun yerine ortaya atılan, kortikal disgenesis, ya da mikrodisgenesis kavramıdır. Bu bir gelişim anomalisine işaret eder. Nöronların, gelişim aşamalarında korteksin moleküler katlarında ve beyaz cevherdeki yer değiştirme anormalliğidir. Mikrodisgenezis, normal kişilerde %4 oranında görülürken, epileptiklerde %37 oranında rastlanır.

Tedavide fenotiyazin ya da bütirofenon grubu ilaçlar kullanılabilir. Ancak fenotiyazinlerin epileptik nöbet eşiğini düşürdüğünü bilmek gerekir. Tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %40'ında iki yıl içinde psikoz rölaps gösterir. Manik semptomların ön planda olduğu durumlarda lityum da kullanılır.

Antikonvülsan ilaçların psikoz alevlendirmede önemli bir risk oluşturduğundan yukarıda bahsedilmişti. Difenilhidantoin diskinezi yapabilir. DA antagonistik özellikleri vardır. Ancak psikoz tedavisinde yeri yoktur.

Son yıllarda hem epilepsi hem de psikiyatrik bozukluklarda rolü olduğu düşünülen tutuşma fenomeni ile ilgili çok çalışma yapılmıştır. Burada bu fenomenden de bahsetmek yerinde olacaktır.

Tutuşma (Kindling)

Deneysel elektrofizyolojinin önemli bulgularından birisidir. Beynin belli bir bölgesi elektrofizyolojik olarak tekrar tekrar uyarıldığında, giderek uyarılma eşiği düşer. Sonraki uyarılar için eşik düştüğünden, uyarı beynin diğer bölgelerine yayılım gösterir. Bu nedenle deney hayvanlarında başlangıçta eşik altı uyarılar, uzun tekrarlardan sonra epileptik nöbet doğurmaya başlarlar. Eğer stimülasyon belli aralıklarla yeterince uzun bir süre tekrarlanırsa, herhangibir dış uyarıya gerek kalmadan "spontan" olarak nöbetler meydana gelir.

Bu gözlemlerin sonunda Goddard tarafından, 1969'da "tutuşma (kindling)" terimi ve kavramı tartışılmaya başlanmıştır. Tutuşma, epileptik nöbetlerin belli bir süreç içinde kazandığı yapı ile beraber, buna eşlik eden psikiyatrik tablonun açıklanması için de önemlidir. Bilindiği gibi, bir kafa travması üzerinden bir süre geçtikten sonra epileptik nöbetler başlar. Renfield'e göre bu, "olgunlaşma (ripening)" etkisidir. Bugünkü anlatımla bu olgunlaşma, tutuşma fenomeni ile açıklanmaktadır. Travmadan sonra küçük eşik altı uyarılar bir süre sonra "spontan" deşarjlar ortaya çıkartıp epileptik nöbetlerin manifest hale gelmesine neden olur.

Histerik nöbetleri, manifest hale gelmemiş epileptik nöbetler olarak gösteren araştırıcılar olmuştur. Onlara göre klinik olarak bir bayılma nöbeti meydana gelmekte fakat elektrofizyolojik uyarı eşik altı kaldığı için EEG'de belirti görülmemektedir.

Tablo 1: Tutuşma fenomeninin ana özellikleri

1. Tekrarlanan uyarılar
   a) Başlangıçta eşik altı karakterde
   b) İntermitant nitelikte
2. Lokal sonraki deşarjlar (afterdischarges) ve nöbet aktivitesi
   a) Amplitüd ve frekansta artış
   b) Sürede artış

c) Dalga yapısında çeşitlenme
d) Anatomik yayılımın genişlemesi

3. Nöbet devrelerindeki sıra

Davranışsal donakalım, göz kırpıştırmak, mastikator kasların hareketi, baş sallama, opistotonus, önce tek taraflı sonra iki taraflı olarak önkolda klonus, geri doğru kasılma ve sonra düşme hareketi.

4. Küçük sıçramalar yaratan tutuşma deşarjları
5. Korteksten daha fazla limbik sistemde tutuşma fenomeninin olması
6. Tutuşma fenomeninin oluşturulduğu hayvanlarda konvülsiyon gelişme öyküsü
7. Primer tutuşma bölgesinin tahribinden sonra başka odakların oluşması
8. İnterferans: İkinci tutuşma bölgesinin, primer tutuşma odağında etkili olması (Rekindling)
9. Toksik ve nöropatolojik bir bulgu yoktur. Tutuşma yalnızca transsinaptik bir olaydır
10. İnteriktal spayk ve spontan epileptiform potansiyaller gelişir.

Amigdal bölgesinin eşik altı uyarılarla uyarılması kedilerde davranış değişikliklerine neden olduğu bildirilmektedir. Yine, tutuşma nöbetleri yaratan lidokainin verilmesiyle de, hayvanlarda aşırı su içme davranışının ortaya çıktığı gözlenmiştir. Kedilerin spontan olarak fare öldürücü hayvan grupları, öldürücü olmayan hayvan gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek amigdal sonraki deşarj eşiğine sahiptir. Eğer bu öldürücü kedilerin sonraki deşarj eşiği düşürülürse (amigdalin uyarılabilirliğinde artma) öldürücü olmayan hayvan şekline girdikleri görülür.

Tutuşma fenomeninin davranış bozukluklarına neden oluşu ile ilgili olarak ileri sürülen hipotez şöyledir: Tutuşma, bir nöral yolakta disfonksiyona, ya da bağlantı kopukluğuna neden olarak davranış patolojilerine neden olur. Bu hipotezin değişik bir şeklinde de, tutuşmanın duyusal-limbik bölgeler arasında güçlü bağlantılar (hyperconnection) yarattığı ve bu bağlantılar nedeniyle davranış patolojilerinin ortaya çıktığı belirtilir.

İlk epileptik nöbetin görülmesiyle, davranış bozukluğunun ortaya çıkması arasında bazı yeni çalışmalara göre 10 yıllık bir süre geçmesi gerekir. Bu süre, epilepsinin başlangıç yaşından bağımsızdır.

Nukleus kaudatus bölgesine verilen eşik altı uyarılar, amigdaldekilerin aksine agresyon ve irratibilite yaratmaz.

Kokain bağımlılığı ve nöbetleri ile tutuşma fenomeninin bağlantısı: Aslında lidokain gibi lokal anestezik özellikleri bulunan kokainin, muhtemelen dopaminerjik yollar üzerinden psikostimülan bir etkisi vardır. Subkonvülsif dozlarda verilse bile bir süre sonra konvülsiyonlar ve davranış değişiklikleri yarattığı gözlenir. Deney hayvanlarındaki bu etkileri düşük dozlarda gerçekleşirken, insanlar tarafından, burun, intravenöz ve oral yollarla keyif aracı olarak alınan kokainin daha yüksek kan düzeylerine ulaştığı görülür. Kokaine karşı tolerans da geliştiği için tutkunları tarafından daha yüksek dozlarda alınmaya, doz arttırılmaya başlanır. Bu doz artışı, farmakolojik olarak tutuşma fenomenini yaratmakta etkili olur. Yeterince yüksek doz, tutuşma aracılığı ile, epileptik nöbet ortaya çıkartabilir.

Deney hayvanlarında, bu kadar yüksek olmasa da, lokal anestezik dozlarda davranış patolojileri oluştuğu görülür. İnsanlarda da kokainin paranoid bir tablo ile birlikte panik atakları ortaya çıkardığı görülür. Panik atakları bir kez oluştuktan sonra, kişi kokaini bıraksa bile spontan panik böbetleri geçirmeye devam eder. Bu da temporal ve limbik yapılardaki tutuşma fenomeni ile açıklanabilir.

Aynı şekilde alkol yoksunluk sendromunda da konvülsiyonlar ve panik nöbetleri oluştuğu bilinir. Aslında alkol antikonvülsan bir maddedir. Alkoliklerde yavaş yavaş doz arttırılarak alındığında tutuşma fenomeninin ortaya çıkması için yeterli elektrofizyolojik temeli oluşturur. Alkolden yoksunluk anında da, spontan deşarjlar aracılığı ile, konvülsiyon ve panik nöbetleri oluşur (Dackis 1984). Bu durum, klinik olarak birlikte görülen konvülsiyon ve panik nöbetlerin alkol yoksunluğunda ortak bir fizyolojik temele dayandığını gösterir (Bowling 1991). Ortak temel de, muhtemelen subkonvülsif deşarjlardır. Bu deşarjları engelleyici olarak, karbamazepinin alkol yoksunluk sendromunda etkili bir tedavi aracı olduğu bildirilmiştir (Post 1983).

Kaynaklar:

1. Bolwing TG, Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes in the rat, NIMH Biyolojik Psikiyatri dalının toplantısı Bethesta Maryland 24 Ocak 1991.
2. Brindley GS, Sensory effects of elektrical stimulation of the visual and paravisual cortex in man. İçinde, Handbook of Sensory Physiology Vol. III. Jung R (ed) Springer Verlag, Berlin 1973.
3. Dackis CA, Stuckey RF, Fairs Oaks. Hospital Psychiatric Letter 2 (7) 1984.
4. Daly D, Ictal clinical manifestations içinde Advances in Neurology Vol II. Penry JK, Daly D. (eds). Raven Press New York 1975.
5. Post R, Ballenger J, Putman F ve ark. J. Clin. Psychofarmacol 3, 204 - 205, 1983.
6. Smith BH, Neurology 10. 465-469, 1960.

Bölüm 11

GENETİK

Doç. Dr. Hasan HERKEN, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Bu bölümde genetik araştırma yöntemleri ve analiz metodlarına kısaca değinildikten sonra şizofreniye duyarlılığın genetik temelini destekleyen literatür değerlendirilip, duyarlılık genlerini bulma ve tanımlama girişimleri, bu yöntem ve analizlerin sınırlılığı ve bu hastalığın genetiğinin çalışılmasında varolan zorluklar anlatılacaktır.

Moleküler genetik çalışmalarının anaşılmasındaki güçlükler dikkate alınarak bu sorun bölümün sonunda bir ek sözlük verilerek aşılmaya çalışılacaktır.

Genetik bilimi Mendelin çalışmalarının başadığı 1865 yılından beri kademeli olarak gelişmiş ve günümüzde 5 alt disiplin altında çalışmaya devam etmektedir.

1- *Biyokimyasal Genetik:* biyokimyasal reaksiyonların genetik belirleyicilerini üretmeye, etkilerini ortaya koymaya çalışmaktadır.
2- *Gelişimsel Genetik:* normal veya patolojik gelişim süreçleri ile ilgilenmektedir. Gelişimsel defektleri anlamaya ve önlemeye yönelik çalşmaktadır.
3- *Molekuler genetik:* genlerin moleküler ve fonksiyonel düzeyde yapı ve fonksiyonlarını ortaya koymaya çalışmaktadır.
4- *Sitogenetik:* Kromozomların taşıdığı belirleyicileri ortaya koymaya çalışmaktadır.
5- *Populasyon genetiği:* Psikiyatri hastalıkların genetik risk faktörleriyle ilgilenen ve matematiksel metodlarıda kullanan kantitatif ve genetik epidemiyoloji alt dallarını da kapsamaktadır.

Bir hastalığın genetik yönünün olup olmadığının varsa ne derecede etkin olduğunu ortaya koymaya yönelik çeşitli modeller geliştirilmiştir. Kısaca değinmek gerekirse;

a) *Tek major lokus modeli:* taşıyıcı iki alel vardır bunlar A ve a dır ve genotipleri AA, Aa, aa dır. Mendeliyan kalıtım gösterir. Örnek olarak:retinitis pigmentosa, Duchene distrofi,Huntington hastalığı vb.
b) *Multilokus modeli:* Bu model çevresel faktörlerin desteği olan veya olmayan multiple lokusca kalıtılan hastalık modellerini içerir. Örnek Hipertansiyon,insuline bağımlı diabetes mellitus, geç başlangıçlı Alzheimer

tipi demans,Multiple sklerosisi ve bir çok ruhsal hastalık bu yolla kalıtılır.

c) *Multifaktoryel Model:*Poligenik kalıtım vardır, fakat her birinin etkisi küçüktür. Çevresel olaylarında buna katılması ile yatkınlığı olan bireylerde hepsinin birleşimi ile fenotip ortaya çıkar. Zeka, deri rengi gibi.

d) *Miks model:* Tek major lokus modeli ile multifaktöriyel modelin birleşimi ile ortaya çıkan modeldir. Anklozan Spondilit ve İnsuline bağımlı diabet bu yolla kalıtılmaktadır (1) Şizofrenideki kalıtım modeli kompleks ve nonmendeliyan olduğu için bu yöntem ve metotların tümünden ayrıntılı olarak bahsedilmeyecek ve çalışmaların yoğunlaştığı ve gelecek vadeden yöntem ve metotlardan kısıtlılıklarındanda bahsedilerek ayrıntılı şekilde ele alınacaktır.

"Şizofreninin genetiği konusuna öncelikle genetik çalışmalar niçin yapılır" sorusu ile başlamak gereklidir. Bu sorunun yanıtını ararken şizofrenin genetiğinede değinip şimdi hangi aşamada olduğumuzu daha iyi değerlendirebiliriz. Çalışmaların yapılış amaçlarını sıralamak gerekirse

- Yatkınlığı olan hastaları belirlemek ve belirtiler çıkar- çıkmaz veya çıkmadan önce veya intra uterin dönemde müdahale etmek
- Genetik çevre ilişkisinin ortaya konarak, genetik risk faktörlerinin ortadan kaldırılmaya çalışılması, çevresel koşulların düzenlenmesi
- Benzer klinik belirti gösteren bir çok hastalığın heterojen molekuler etyolojiye sahip olabileceğinden hareketle hastalıkların kesin etyolojilerinin belirlenmesi ve daha spesifik tanı ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi, hastalara daha rasyonel yaklaşılması
- Hastalıklara spesifik kodlanmış proteinlerin tespit edilmesi bunların ortaya konarak normal ve patolojik durumların açıklıkla belirlenmesi, patolojik gen bölgelerinin düzeltilmesi hatta bazı hastalıkların tamamen ortadan kaldırılması; bunlar daha da ayrıntılandırılabilir (1). Bu çalışmaların bize verdiği bakış açısı ile şizofreniyi değerlendirdiğimizde şizofrenideki genetik çalışmaların boyutunu da anlayabiliriz. Bu yazıda, bu bakış açısı korunarak şizofreni genetiğine, çalışmaların rasyoneline hesaba katılarak değinilecektir.

Bu girişten sonra şizofrenideki genetik çalışmalara bakıldığında ortada pek çok hipotez olmasına rağmen şizofreninin etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak hala bilinmemektedir. Etiyolojinin güçlü ve yinelenen bir şekilde desteklenen bir cephesi vardır ve bu altta yatan genetik bir komponenttir. Genetik alanında moleküler biyolojik tekniklerin gelişmesiyle, bilimsel bir devrim meydana gelmiştir. Bu teknikleri kullanan araştırmacılar, şizofreniden sorumlu genleri, kromozomlar üzerindeki yerleşimlerini saptamaya giriştiler. Aile, ikiz ve evat edinme çalışmaları ile gösterildiği gibi hastalığın kalıtsal geçişli olduğu

bilinmektedir. Şizofreniden sorumlu genin belirlenmesinde mesafe kaydedilmesine rağman veriler konuyu bütün açıklığı ile ortaya koymaktan hala uzaktır. Bunun temel nedenlerinden biride şizofreni tanısı objektif tanı koydurucu testlere dayalı değildir, hala tanı klinik semptom ve bulguların kategorize edilmesi ile konmaktadır. Şizofrenide semptomların tipinde, hastalığın seyri ve neticesinde büyük bir değişkenlik vardır. Bunlara rağmen etiyolojik olarak hastaları belirgin alt gruplara ayırmak mümkün değildir. Tanı koydurucu kriterler ve yapılandırılmış ya da yarı- yapılı ölçeklerin kullanımı bu hastalıkta yüksek derecelerde tanı güvenilirliğin olduğu ve kalıtımsal kökenli bir sendromun tanımlanabileceği anlamına gelmektedir. Fakat, şu andaki tanı kriterlerine dayalı olarak tanımlanan şizofreninin, heterojen bir grup hastalığı içinde barındırabileceği ve bunun da genetik etiyolojik faktörlerin tanımlanmasını güçleştireceği ihtimali akılda tutulmalıdır. Şizofreninin nedenleri hakkında sahip olduğumuz en büyük ipucu, hastalığın bazı ailelerde yoğunluk kazandığıdır. Toplum genetiği hakkında yapılan en net çalışmalar aile taramalarıdır. Genellikle uygulanan yöntem, proband (ilk araştırılan hasta) ya da indeks vakalar olarak tanımlanan şizofrenik bireylerden bir seri oluşturarak biyolojik ailelerindeki şizofreni hızlarının saptanmasıdır. Elde edilen hızlar, genellikle sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol probandların ailelerindeki şizofreni hızları ile karşılaştırılır. Öncelikle aile ağacı oluşturulur. Psikiyatrik bozukluğu olduğundan şüphelenilen aile bireyleride muayeneye alınır. Diğer çalışmalarda kullanılan aile görüşmelerinde tüm aile bireyleri ile yüz- yüze görüşülür. Sonuçlar hız olarak ifade edilirken şizofrenik akraba sayısı toplam akraba sayısına bölünür ve hastalık için çok genç yaşta ya da yüksek riskli yaş grubunda bulunmalarına gore yaş düzeltmesi yapılır. Aile yoğunlaşması aynı çevresel faktörlerden etkilenmeye de bağlı olabileceğinden aile çalışmaları hiç bir zaman genetik etki açısından kesin bir kanıt sunamaz. Buna karşın aile çalışmaları göstermiştir ki, hastalığın kalıtımı Huntington hastalığındaki gibi otozomal dominant ya da kistik fibrozdaki gibi otozomal resesif olarak bilinen Mendel tipi geçişlere uymaz.

Aile çalışmaları: Üç kitik soruya yanıt verebilir. Birincisi; hastalık hastanın kan bağı bulunan akrabalarında kontrol grubunun akrabalarından daha sık mı bulunmaktadır? İkincisi; Başka bir hastalık hastanın akrabalarında daha sık bulunmakta mıdır? Üçüncüsü; kalıtımın belirlenebilen özel bir biçimi var mıdır? Bir aile çalışması;bir aile hikayesi çalışmasından farklıdır. Aile hikayesi çalışmasında akrabaların doğrudan muayenesi yapılmaz fakat proband veya akrabalarından sağlanan bilgi, hastalığın var olup olmadığının belirlenmesi için kullanılır (2,3).

İlk sistematik aile çalışması 1916'da Rudin tarafından yayınlanmıştır. Rudin "Dementia praecox'un hasta ailelerinde genel popülasyondan daha fazla görüldüğünü" ileri sürmüştür. Kalıtsal genetik faktörlerin önemi yapılan ikiz, evlat edinme çalışmalarından elde edilen bilgiler ile anlaşılmıştır (Tablo 1) .

*Tablo 1: şizofrenlerin Akrabalarında şizofreni Olma Riski**

Akrabalık derecesi	Risk (%)
Birinci derece akrabalar	
Anne- Baba	4.4
Kardeşler	8.5
Anne ve Babanın sağlam olduğu durum	8.2
Anne ya da Babadan birinin hasta olduğu durum	13.8
Çift Yumurta İkizi (Aynı Cinsten)	12.0
Çift Yumurta İkizi (Karşı cinsten)	5.6
Tek yumurta ikizi	57.7
Çocuklar	12.3
Anne ve babanın her ikiside şizofren	36.6
İkinci Derece Akrabalar	
Amca, Dayı, Teyze, Hala	2.0
Kardeşin Çocukları	2.2
Torun	2.8
Üvey Kardeş (Anne ya da Baba bir)	3.2
Üçüncü derece akrabalar	
İlk kuzenler	2.9
Genel popülasyon	0.86

* Tsuang ve Vandermey'den (4)

20. yy başlarına kadar şizofreninin genetik yük taşımayan ayrı bir hastalık olduğu düşünülürken, daha sonraları yeni olguların bir kısmının ailelerinde şizofrenik hastaların ya da başka psikiyatrik bozukluklu olguların bulunduğu fark edildi. Bu tespit, şizofreninin genetik yük taşıdığını düşündüren bir bulgu olarak kalmıştır. Ancak bu tespit tek başına hastalığın genetik geçişine yeterli bir kanıt değildir. Çünkü iyot yönünden fakir bir kuyu suyundan kuşaklar boyu içen bir ailenin büyükbaba, baba ve çocuklarında guatr görülmesi, bu hastalığın genetik geçişi için yeterli kanıt oluşturamaz. Bu tür aile üyelerinin bir kısmı ya da çoğunda görülen hastalıklar, bütün fertlerin, beslenme alışkanlıklarının,

maruz kalınan enfeksiyöz ajanların aynılığı ya da benzerliğinden kaynaklanabilir. Şizofrenide bu tür bir etyolojik faktör tesbit edilememiş olmakla beraber, bütünüyle gözardı edilmiş de değildir (5).

Şizofreninin aile odaklı yoğunluğu, belki genleri, hastalığın aktif nedeni olarak suçlamamız için yeterli değildir, ancak aşağıda bahsedeceğimiz çalışmalar nedeniyle genetik bir yatkınlığın varlığı da kesin gibidir (5).

Şizofreninin bazı ailelerde sık görülmesi tarihi gözlemine dayanarak pek çok aile, ikiz ve evlatlık edinme çalışması yapılmış ve sonuçlar değişkenlik arzetmesine rağmen genel anlamda bu hastalığın genetik komponentine işaret eden güçlü deliller bulunmuş, hatta temkinli hesaplamalarla bile %60 dan fazla kalıtımsallık ihtimali bugün için varsayılmaktadır (6). Dünya çapında genel popülasyonda şizofreninin yaşam boyu riski yaklaşık olarak %1'dir ve etkilenmiş bireyle olan ilişkiye bağlı olarak risk katlanarak artar.

Probandların (örn:ilk araştırılan hasta) akrabalarında şizofreninin yaşam beklentileri son operasyonel diagnostik kriterler hayata geçmeden önce bütün batı avrupa çalışmaları yeniden değerlendirilmiştir (5) Kardeşlerin riski %10, etkilenmiş probandların nesillerinde %13, etkilenmiş probandların ebeveynlerinde %6 (muhtemelen beklenenden daha düşük ki şizofreniye bağlı üreme dezavantajını yansıtıyor olabilir) ve iki etkilenmiş ebeveynin nesillerinde %46 olarak bulunmuştur. Bu analizdeki çalışmaların pek çoğu eski metodlarla yapılmış ve modern metodlarla yapılan 7 çalışmanın değerlendirmesinde şizofrenik probandların 1. derece akrabalarında risk on kat artırmış olarak bulunmuştur (8) Vaka seçimine bağlı olarak değişik diagnostik kriterlerin kullanılmasıyla, pek çok çalışma akrabalar için değişik yaşam boyu beklentiler göstermiştir. Taraf tutmayı önlemek için diagnostik kriterlerin standardize edilmesi bu yüzden önemlidir. Şizofreni için genetik çalışması yapan grupların genel yaklaşımı bu yüzden, öyle bir veri toplamaktır ki, değişik operasyonel kriterler aynı veri kümesine uygulanabilsin ve böylelikle değişik çalışmalar arasında doğrudan mukayese mümkün olsun. Bir örneği, Operational Criteria Checklist (OPCRİT) dir. Bu soru listesi ICD- 10 ve DSM-IIIR'yi de içeren yedi değişik kritere göre, teşhisi olanaklı kılar (9).

İnsanlardaki özel bir fenomenin genetik olarak etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi için aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları olarak üç tip genetik çalışma düzenlenir.

İkiz Çalışmaları

İkiz çalışmaları tek yumurta (TY) ikizlerinden kaynaklanan doğal deneyimlere

dayanır. Bu ikizler aynı genetik materyali taşımaktadır. Çift yumurta ikizleri (ÇY) ise ortak genetik materyalin ancak %50'sini taşımaktadır. Araştırmacı TY ve ÇY ikizlerdeki Konkordans (beraber bulunma) oranlarını karşılaştırarak bir fenomenin genetik kanıtları hakkında fikir edinebilir. Bu çalışmaların özelliği, aynı genleri farklı oranlarda paylaşan insan çiftlerini değerlendirme olanağı vermesidir. Çift yumurta ikizleri kendi içinde aynı cinsten ve karşı cinsten olmak üzere ayrılır. Şüphesiz aynı cinsten çift yumurta ikizleri, karşı cinsten olanlara göre daha fazla benzer gen taşımaktadır. Öyleyse ikizler arası şizofreni konkordansı çalışıldığında, en yüksek konkordans hızı tek yumurta ikizlerinde, en düşük hız ise karşı cinsten çift yumurta ikizlerinde görülmelidir. Aynı cinsten çift yumurta ikizlerinin konkordans hızı ise bu iki değerin arasında yer almalıdır. Psikiyatri genetisyenlerinin çalışmaları, tek ve çift yumurta ikizlerindeki konkordans hızını birbirinden oldukça farklı bulmaktadır. Tablo 1 değerlendirildiğinde tek yumurta ikizlerinde konkordans %57.7, karşı cinsten çift yumurta ikizlerinde ise %5.6 olduğu görülür. Arada yaklaşık 10 katlık bir fark vardır. Aynı cinsten çift yumurta ikizlerinde ise oran % 12.0 dır. Yani ikiz eşler arasında paylaşılan gen miktarı azaldıkça konkordans hızı da düşmektedir. Ancak bu yine de şizofreni etyolojisinde genetiğin tek neden olduğunu düşündürmemelidir. Çünkü tek yumurta ikizlerinde bile %42.3'lük bir diskordans söz konusudur (4,5).

Öte yandan genetik faktörlerden daha çok, başka biyolojik ve çevresel faktörlerin egemen olduğu bazı fiziksel hastalıklarda bile ikiz eşler arasındaki konkordans azımsanmayacak kadar yüksektir. Örneğin tek ve çift yumurta ikizlerindeki konkordans diabetes mellitus için sırasıyla %19, %8; ülser için %24, %15; obstrüktif akciğer hastalıkları için %12, %8; hipertansiyon için %26, %11 ve iskemik kalp hastalığı için %29, %18 dir (5).

Bazı yazarlar, ikizlerin diğer kardeşlere göre daha fazla aynı ortamı paylaştıklarını, bundan ötürü de birisinin şizofreni etyolojisinde yer alabilecek bir faktörle karşılaştığında, diğerinin de bu faktörle yüzyüze geldiğini, bu nedenle hastalık ortaya çıktığında (etyolojik faktörlerin aynılığı nedeniyle) iki eşte birden görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca tek başına ikiz olmanın da yetersiz ego gelişimi ve kimlik karmaşası nedeniyle şizoid bir yapının gelişmesine neden olacağı söylenmektedir. Üstelik şizoid yapıya zemin hazırlayıcı bu patolojik gelişimin tek yumurta ikizlerinde, benzerliğin daha fazla olması ve ikiz eşlerin aynı cinsten olmaları nedeniyle daha belirgin olacağı tartışılmıştır. Aynı cinsten çift yumurta ikizleri ve bütün tek yumurta ikizlerinde kimlik karmaşası yüksek düzeydedir. Ancak bu varsayım, şizofren hasta popülasyonunda, tek yumurta ikizlerinin ve aynı cins çift yumurta ikizlerinin,

normal popülasyondan daha yüksek oranda bulunması gibi (kanıtlanamamış) bir sonuç doğuracağından doğrulanamamıştır. Çünkü şizofrenlerin arasında tek yumurta ikizlerini normal popülasyondan daha yüksek oranda bulan bir çalışma yoktur. İkiz çalışmaları, şizofrenide genetik geçişin varlığını göstermiş, ancak, genetik etkinin nerede bittiği ve çevresel etkinin nerede başladığı sorusunu açık bırakmıştır. Çünkü ikiz çalışmaları, genetik ve çevresel etkileri birbirinden ayırabilecek biçimde düzenlenmemiştir. İkiz çiftler, bu çalışmalarda aynı ortamda büyümüşler ve aynı çevresel etkilere maruz kalmışlardır. Buna rağmen ikiz çalışmalarının yararlı yönü, genetik belirleyiciliğin %100 olmadığını kanıtlaması olmuştur. Çünkü bütün genleri aynı olan tek yumurta ikizlerinde yarıya yakın oranda şizofrenik diskordans söz konusudur (Şizofrenik diskordans: İkiz eşlerden birisinin şizofren, diğerinin normal olması. Şizofrenik konkordans: Her iki ikiz eşinin de şizofren olmasıdır).

7 ülkede yapılmış 8 çalışmanın Gottesman ve Shields tarafından özetlenen sonuçlarına göre (bu çalışmalar ikizlerin doğar doğmaz birbirlerinden ayrıldığı ve farklı ailelerde büyütüldüğü çalışmalardır), ikizlerin şizofreni konkordansı %64'dür (10),

İkiz çalışmalarının diğer önemli bulguları şunlardır:
a) Hem tek hem de çift yumurta ikizlerinde kadınlar erkeklere göre daha yüksek bir konkordans gösterirler.
b) Diskordan ikizlerin ailelerinde genellikle şizofreni görülmezken, konkordan ikizlerin yakın akrabalarında, bazı çalışmalarda, %60'a varan oranda şizofrenik olgu bulma olasılığı vardır.
c) Diskordan ikizlerin şizofren olmayan erkekleri, hasta olanlara göre daha iyi premorbid sosyal ve seksüel uyum gösterirler.
d) Diskordan ikizlerin şizofren olanları da, konkordan olan diğer çiftlere göre daha iyi bir premorbid uyum gösterirler.
e) Çok dikkatli ve ayrıntıcı bir yaklaşımla şizofreni tanısı konulan çalışmalarda (ikizlerin tümünde ortak olarak) konkordans %19'a kadar düşürülmüştür. Öte yandan tanı kapsamı, atipik psikoz, paranoid bozukluk ve şizofreniform bozukluğu da içine
alacak şekilde genişletildiğinde konkordans %56'ya çıkmaktadır.
f) Bir çalışmada, monozigot (tek yumurta) ikizlerin 1/3'ü şizofreni yönünden konkordans gösterirken, %29'u karakter bozukluğu, nörotik bozukluklar ve alkolizm, %9'u reaktif psikoz ya da borderline bozukluk yönünden konkordans göstermiş, %31'i de normal bulunmuştur. Bu durumda genetik belirleyiciliğin esas olarak psikopatoloji ya da fonksiyonel bozukluk düzeyinde olduğu söylenmektedir. Bu psikopatoloji ya da fonksiyonel bozukluk genetik olarak

belirlendikten sonra farklı fenotipler (şizofreni, karakter bozukluğu, alkolizm vb) bu zemin üzerinde yükselir.
g) Bazı çalışmalarda, şizofreninin tek yumurta ikizlerinde yüksek konkordans vermesinin birinci nedeni, bazı diskordan tek yumurta ikizlerinin,doku tiplemesi ve deri grefti çalışmaları yapılmaksızın yanlışlıkla çift yumurta ikizi olarak belirlenmesidir. İkinci neden, bu çalışmaların ayaktan tedavi edilen hastalarda değil de, yatan hastalar arasında yapılmış olmasıdır. Yatan hastaların hastalık şiddeti daha fazla olduğundan bunların ikiz eşlerinde de şizofreni çıkma şansı yüksektir. Çünkü ağır ve tedaviye dirençli klinik tablo- alkolizmde olduğu gibi- genetik yük gösterir. Örneğin şizofren ikizlerde, iki yıldan daha az bir süre hastanede kalmanın eşler arasındaki konkordansı %27 iken, iki yıldan daha uzun süre hastanede kalmanın korkordansı %77'dir. Buna karşılık, 6 aydan daha fazla süre hastane dışında kalamamanın konkordansı %75 gibi yine yüksek bir rakamdır (5,10).

Evlat Edinme Çalışmaları

Evlat edinme çalışmaları populasyon genetiği alanında bir hastalığın kalıtımsal yönünü belirlemek için en güçlü değerlendirme araçlarındandır. Araştırmacılar hasta ailelerin başka ailelerde büyüyen çocukları ile hastalığı olmayan ailelerin başka aileler tarafından evlat edinilmiş çocuklarını karşılaştırarak bir fenomenin genetik kanıtları hakkında fikir sahibi olabilirler (11).

İlk çalışma 1960'lı yıllarda, Heston tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada şizofren anneden olup evlat edinilmiş 47 çocuk, normal anneden olma evlat edinilmiş çocuklarla karşılaştırılmış ve çocuklar 36 yaşına gelene kadar takip edilmiştir. Şizofren annelerin çocuklarında; şizofreni oranı %11, nörotik kişilik %28, antisosyal kişilik %19 ve zeka geriliği %9 bulunurken, normal annelerin çocuklarında bu oranlar sırasıyla %0, %14, %4 ve %0 olarak bulunmuştur (12).

Bu çalışmadaki düşük oranlar araştırıcıların "tipik şizofreni" arama kaygılarından kaynaklanmıştır. Eğer tanı sınırları bütün psikozları içine alacak şekilde genişletilirse, oran tek gen dominant geçişi telkin eder şekilde; %50'lere yaklaşır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, şizofren annelerin hastalık öncesi şizoid yapıları ya da şizofreni geliştikten sonraki klinik tabloları içinde, psikiyatrik bozuklukları olan veya psikiyatrik bozukluklara duyarlı kişilik yapıları taşıyan erkeklerle evlenmeye eğilimli (ya da bunun dışındaki seçim şanslarının zayıf oluşu nedeniyle zorunlu) oluşlarıdır. Bundan ötürü baba, fenotip olarak hasta görünmese bile, çocuk üzerinde, annenin genetik etkisine ek bir yük getirir. Bu da yalnızca, annesi hasta çocuklardaki şizofreni oranını yükseltir.

Diğer taraftan, evlat edinilmenin, çocuk üzerinde yarattığı duygusal yıkıntının tek başına şizofreni riskini yükseltmediği kanıtlanmıştır. Çünkü normal annelerden doğan çocukların evlatlık verilmesi durumunda bu çocuklardaki şizofreni gelişme şansı normal popülasyondan yüksek değildir.

Bu durumda şizofrenik annelerin çocukları; evlatlık verildiğinde, bunlarda yüksek orandaki şizofreni gelişme şansı, evlatlık olmaya bağlı psikososyal strese değil, doğrudan genetik etkiye bağlanabilir.

Evlat edinme çalışmalarının en iyisi olarak nitelenen çalışma, Seymour Kety ve arkadaşlarının (13) , Danimarka'da yaptığı çalışmadır. Kety Amerika'lıdır, çalışmayı Danimarka'da yapmasının nedeni, Dünya'da en iyi psikiyatri kayıtlarının bu ülkede bulunmasındandır. Kety'nin serisinde 33 evlatlık şizofren çocuğun aileleri incelenmiştir. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyeti hasta grubunu karşılayan 33 normal evlatlık kişi seçilmiştir. Böylece çalışmada şu dört alt grup oluşmuştur: Şizofrenlerin ve kontrollerin evlatlık gittiği aileler (2 ayrı grup) , Şizofrenlerin ve kontrollerin biyolojik aileleri (2 ayrı grup) (Bu çalışmada değerlendirmeye tipik şizofrenler, borderline şizofrenler, reaktif şizofrenler ve şüpheli şizofrenlerin hepsi alınmıştır).

Kety'nin bulgularına göre, bu dört grup içinde en yüksek şizofreni oranı gösterenler şizofren olan evlatlık çocukların biyolojik akrabalarıdır. Bunların arasında şizofreni oranı %21 bulunmuştur. Evlatlık verilen normal çocukların biyolojik akrabalarındaki şizofreni oranı ise, yukarıdaki orandan anlamlı derecede düşüktür. Bu çalışmanın en ilginç grubu, evlat edinilmiş kişilerin baba tarafından üvey kardeşleridir. Bu alt grup sayesinde üvey kardeşlerin aynı çevresel faktörlerden etkilenmesi elimine edilmiş olmaktadır. Öyle ki, bu kardeşler hem aynı evde büyümemişler, hem de prenatal dönemde aynı uterusta bulunmamışlardır. Bu nedenle, prenatal, neonatal ve çocukluk yıllarına ait çevresel faktörler farklı tutularak, iki grup arasındaki ortak bileşike yalnızca genetik belirleyecilere indirgenmiş olmaktadır. Üvey kardeşler arasındaki ortak gen oranı %25'dir. Bu, kardeşlerin ve ikizlerin paylaştığı gen oranından şüphesiz daha düşük bir orandır; ama yine de, genetik bir çalışmayı uygulayıp test etmek açısından yeterli önemdedir.

Bu alt grupta (evlat edinilmiş şizofrenlerin baba bir üvey kardeşlerinde) kronik veya borderline şizofreni oranı %13, şüpheli şizofreni oranı %10 bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran %1.6'dır.

Babanın biyolojik baba, annenin ise üvey olduğu çocuklarda (paternal half-

siblings) anne bakımı kötü olacak, bunun tersine annenin biyolojik anne, babanın üvey olduğu çocuklarda (maternal half- siblings) çocuk bakımı daha iyi olacaktır. Bu tür çalışmaların sonucunda birinci (paternal half- siblings) ve ikinci grup çocuklar (maternal half- siblings) arasında şizofreni geliştirme açısından fark bulunamamıştır. Demek ki, çocuk büyütmekteki kötü etkilerin şizofreni gelişmesi üzerinde olumsuz etkisi yoktur.

Sonuç olarak, evlat edinme çalışmaları, aynen ikiz çalışmalarında olduğu gibi, şizofrenide genetik bir etyoloji olduğunu kuvvetle telkin eder. Çalışmalarda, dikkat çeken bir nokta, evlat edinilmiş bir çocuğa, evlat edinen anne ve babanın, şizofreniyi predispoze edecek biçimde davranıp davranmadıklarıdır. Bu noktanın açıklığa kavuşturulması için Wender ve ark (14). tarafından "zıt büyütme (cross- fostered) "biçiminde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada evlat edinilmiş kişilerden üç ayrı grup oluşturulmuştur. İlk grupta, normal anne ve babadan olup da, sonradan şizofren olan anne ve babalara evlatlık olarak verilenler; ikinci grupta, normal biyolojik anne ve babadan olup yine normal ailede evlatlık olarak büyütülenler; üçüncü grupta ise şizofren biyolojik anne ve/veya babanın çocuklarının, normal ailelere evlatlık verildiği kişiler bulunmaktadır. Sonuçlar ilgi çekicidir. Normalde en yüksek şizofreni oranı, hem birinci, hem de üçüncü gruplarda beklendiği halde bulgular o yönde olmamıştır. En yüksek şizofreni oranı %19.7 ile yalnızca üçüncü grupta (şizofren anne ve babadan olup, normal ailede büyütülen) , en düşük oran ise %4.8 ile birinci grupta (normal aileden olup şizofren ailenin yanında büyütülen) görülmüştür. Bu çalışmaya ait sonuçlar genetik yükün önemini vurgularken, çocuk büyütmedeki farklılıkların şizofreninin ortaya çıkmasında o kadar önemli olmadığını göstermektedir. Ancak bu çalışmalar, klinik olarak şizofren olmayan bütün anne ya da babaların, çocuğa karşı davranışlarında şizofrenik bir davranış paterni göstermediklerini varsayar (5).

Şizofreni hakkındaki ikiz ve evlat edindirme çalışmaları genetik faktörlerin enfektif, kültürel, sosyoekonomik ve diğer çevresel faktörlerden ayrıştırılmasını sağlar ve potansiyel olarak ailesel toplanma gözlenen ailelerde uygulanır. Probandların 1. derece akrabalarında probandlarla aynı çevreyi paylaşan ve biyolojik olarak ilişkili olmayan evlatlık edinilmiş aile üyelerinden daha fazla şizofreni, görülmesi, genetik geçiş hakkında güçlü deliller sunmaktadır (12-16). Kety ve arkadaşlarının (13) Danimarka'dan elde ettiği veriler DSM- III- R kriterleriyle tekrar analiz edilmiş ve uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (13). Proband evlatlık edinilenlerin 1.derece biyolojik akrabalarının %7.9'u, kontrol evlatlık edinilenlerin %0.09'u DSM- III kriterlerine göre şizofreniydi. Başka bir Finlandiya kökenli çalışma (17) şizofrenli ya da ilişkili başka bir hastalıklı

annelerin evlat edinilmiş çocuklarında kontrol evlat edinilenlere kıyasla daha yüksek DSM IIIR şizofreni prevalansı ortaya koymuştur (%4.4'e karşı %0.5).

İkiz çalışmaları, monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki konkordans oranlarını kıyaslar ve bu çalışmaların sonucuna göre, probandların akrabalarında paylaşılan çevreden ziyade paylaşılan genler artmış hastalık riskine neden olmaktadır (6). Sistematik olarak yapılmış çalışmaların sonuçlarına dayanarak, kalıtılabilirlik hesaplarıın yaklaşık olarak %80-85 alınmasına bağlı olarak, proband- wise (her bir etkilenen vakanın ikiz eşi ile birlikte ele alınması) şizofreni konkordans oranları dizigotk ikiz çiftlerine (%0-28) kıyasla monozigotik ikiz çiftlerinde daha yüksek (%41-65) bulunmuştur (18). İlaveten, önceden çıkmış bir MZ ikiz review'i (6) bu grupta konkordans oranını %58 olarak bulmuştur. Bu sonuç diğer çalışmayla benzerlik arzetmektedir.

Çevresel faktörler şizofreni gelişiminde önemli bir rol oynasa da bu nedenden ötürü MZ konkordans oranı %100'den düşüktür. Duyarlılıkta bireysel varyasyonun önemli belirleyicisi genetik yatkınlıktır. Değişik akraba sınıflarında rekürrens riski hakkındaki çalışmalar, inkomplet penetrans hesaba katılsa dahi, şizofreninin tek gen yada tek gen hastalıklarının toplamı şeklinde kalıtılması ihtimalini dışlamamızı sağlar (19,20). Geçiş modu diğer kompleks hastalıklarda olduğu gibi, kompleks ve nonmendelyandır. En yaygın geçiş modu muhtemelen oligojenik (yani az sayıda genlerin makul etkisi) ya da polijenik(yani pek çok genin küçük etkileri) ya da ikisinin karışımıdır (21). Ancak, duyarlılık lokuslarının, hastalık riski ve her bir lokus'a bağlı olarak atfedilen risk, lokusların birbiriyle etkileşimi ve çevresel faktörlerin birbiriyle etkileşimi hala bilinmemektedir. Kompleks kalıtımda, etkilenen her birey belirli bir duyarlılık varyantını taşımaz ya da tam tersi olarak pek çok etkilenmemiş birey bu duyarlılık varyantlarını taşıyabilir, bu durum risk alleleri ne yeterlidir ne de her zaman şizofreniye neden olur, anlamına gelmektedir.

Genetik epidemioyolojiden elde edilen bilgiler, genlerin etiyolojide bir rol oynadığını göstermesine rağmen, genetik ve çevresel faktörlerin kesin ayrım işlemi ilk zannedildiği gibi çok net olarak ayrılamamıştır. MZ ikizleri arasında diskordansı da içeren fenotipik değişikliklere neden olan somatik mutasyon, genomik imprinting ve mitokondriyal kalıtım gibi pek çok genetik mekanizma vardır. Bunlar ikiz çalışmalarında gözlenen 'sözde' çevresel etkilere pekala katkıda bulunabilir (21,22). Beyin gelişimi gibi kompleks bir süreçte bu faktörlerde rol alabilir (21). Şizofrenide genetik katkı vardır ve burada kalıtımsal olan, hastalığın bizatihi kendisinden daha ziyade hastalığa bir

predispozisyon ya da temayüldür. Ek olarak ikiz ve evlat edinme çalışmaları göstermiştir ki şizofreni diğer psikotik hastalıklarla (23) beraber şizotipal ve paranoid kişilik bozukluğuyla (24) ailesel, ve genetik yatkınlığını paylaşmaktadır.

En genel ifadeyle, bu spektrum bozuklukları en azından bazı genetik faktörleri şizofreniyle ortak olarak paylaşmakta, hatta tek bir yatkınlık modeli altında aynı risk faktörlerini paylaşmaktadırlar. Yatkınlık dağılımında her bir hastalığın ayrı bir eşik (threshold) göstermesi hipotezi aile verileriyle test edilmiştir (25). Hastalıkların hangi sırayla oluştuğu tam olarak netleştirilememesine rağmen ailesel yoğunlaşma paternleri bir spektrum modeliyle uygunluk göstermiştir. Şizofreni ve şizotipal kişilik bozukluğu arasında bir sürerlik konusunda destek vardır (26). Ancak şizofreni ve non- affektif psikozlar nörotik bozukluklar ve kişilik bozukluklar- gibi 'spektrum'lar arasında bu sürerlik yoktur (27). Bu spektrum bozukluklarının limitleri ve diğer bozukluklarla ilişkileri hakkındaki sınırların net olmaması şizofreninin genetik analizi sürecinde problemlere yol açmaktadır (28,29).

GENETİK ARAŞTIRMA ANALİZ METOTLARI

Bir fenomenin kalıtımını eğer kalıtsal ise işlev gören genlerin lokalizasyonunu saptamak amacı ile özgül genetik analiz yöntemleri geliştirilmiştir. Bu kısımda metotları kısaca tanımladıktan sonra bunların avantaj ve dezavantajlarına da değinilecektir. Daha sonra o analiz yöntemi ile şizofrenide yapılan çalışmalardan bahsedilecektir.

Path analizi: Çevresel faktorlerin etkilerini genetik poligenetik faktörlerin etkilerinden ayırmak için başvurulan yöntemdir. İkiz ve evlat edinme çalışmaları buna örnektir. İkiz ve evlat edinme çalışmalarına yukarıda değinilmiştir.

Segregasyon (ayrım) analizi: Pedigri üzerinde çalışılır poligenlerden ve çevresel faktorlerden bir major lokusu ayırmak için başvurulan bir metottur. Bir hastalığın kalıtılıp kalıtılmadığını ve varsa bu kalıtımın özgül bir biçimi olup olmadığını belirlemek için kullanılır. 1970'lerin başlarında geliştirimiş bir yöntemdir. Bu yöntem bireyleri hasta, hasta değil ve hastalık durumu bilinmiyor olarak tanımlanan aileleri, çok etkenli kalıtım modelleri de dahil olmak üzere analiz etmede kullanılır. Psikiyatrik hastalıkların analizinde bu yöntemin ayrım gücünü azaltan 4 neden bulunmaktadır.

A) Değişken penetrans:genetik yatkınlığı olduğu halde hastalık belirtisi göstermezler. B) Fenokopi: Genetik yatkınlığı olmadığı halde hastalık ortaya çıkanlar. C) Genetik heterojenite: Birden fazla genetik sebep aynı hastalığı oluşturabilir. D) Bir sendromun tanısal sınırlarının keskin olmaması. Ayrım analizleri şizofrenini aile çalışmaları için güçlü bir araç olmasına rağmen yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü giderek daha az kullanılmakta-güvenilmektedir (30). Bipolar bozuklukta 20. kromozomda LOD değeri 4.34 olarak bulduğumuz geniş bir Türk ailesinde çalışmanın tamamlanmasından 3 yıl sonra bir olguda duyarlı olmayan bir aile bireyi bipolar bozukluk tanısı aldı (31). Bu olgu örneğinde bunun iki nedeni olabilir; bunlardan biri yukarıda bahsettiğimiz fenokopi olabilir, diğer ihtimal ise ailede yatkınlaştırıcı başka bir lokus olabilir.

Linkage (bağlantı) analizi: Bir putative yatkınlaştırıcı olan hastalık lokusunun kromozom lokalizasyonunu ortaya koymak için başvurulan metottur. Pedigri üzerinde çalışılır. Bir genetik loküsü oluşturan DNA parçası her bireyde iki alelden oluşur. Bu alellerden biri anneden diğeri babadan kalıtılır. Eğer iki genetik loküs birbirine çok yakın ise bunların alelleri beraber kalıtılma eğilimindedir. Fakat bağlantılı bölgelerin alelleri her zaman beraber kalıtılmazlar. İki bağlantılı bölge arası çaprazlaşma oranı bu bölgelerin kromozom üzerindeki uzaklıkları ile doğru orantılıdır. İki bağlantılı bölge arası genetik mesafe iki bölge arasındaki çaprazlaşmanın yüzdesi ile belirlenir. Bu orana teta denir. Bir kromozom üzerinde birbirinden uzakta bulunan bölgelerin beraber kalıtılma oranı %50’dir ve bağlantılı değildir. Bu nedene tetanın olabileceği en yüksek değer 0.5, en düşük değeri 0’dır. Bağlantı analizi iki yada daha fazla bölgenin q değerini tahmin etmede kullanılan bir yöntemdir. Pratikte olasılık oranları 0 ile 0.5 arasında değişen teta değerleri ile hesaplanır. Bu bölgelerin değerleri logaritmk işleme tabi tutulur. Linkage analizleri yapılırken yatkınlaştırıcı lokusu tespit ederken parametrik ve nonparametrik linkage metodlarından faydalanılır. Bunlar Logaritmik Odds Skar metodu (LOD) ve Allele- sharing metodu gibi metodlardır. Bu analizlerin değer olarak ifadesi LOD (karşıtlıklar oranı logaritması) skoru ile belirtilir. LOD skoru 1.0 ise bu;bağlantının, bağlantısızlıktan on kat daha mümkün olduğu anlamına gelir. –2 değeri çalışılan bölgenin ilişkisinin olmadığını gösterir. Değişik otoritelerce farklılık olmakla birlikte LOD değeri 2.5 ve üzeri dikkate değer kabul edilir. LOD değeri ne kadar yüksekse iki bölge o kadar bağlantılıdır. Psikiyatrik hastalıkların genetiğinin ortaya konmasında LOD değerinin çok önemi vardır ve çok sık kullanılan bir yöntemdir. Bu tür çalışmalar oldukça pahalı ve karmaşık analizler gerektiren çalımalardır. Bugün için bu bağlantı analizleri kullanılarak ülkemizde çalışma yapmak oldukça güçtür. Başka genetik çalışan merkezlerle

birlikte yapılabilecek türden çalışmalardır. Bu tür metotları kullanarak yapılan aile çalışmalarının bir başka zorluğu da aile serileri oluşturmadaki zorluklar ve çalışmalarda bulunan bulguların başka araştırıcılar tarafından doğrulanmasının zor olmasıdır. (30,32,33)

Şizofreninin ilk dalga genetik çalışmaları etiyolojik heterojenisitenin varlığı varsayımına dayanarak çok sayıda etkilenmiş bireylerden oluşan geniş aile ağaçlarına odaklanmıştır. Bu ailelerin en az bir kısmı segrege genlerin major etkisindedir ve genetik kompleksitenin delilleri gözden kaçırılmıştır. Diğer kompleks bozukluklarda, özellikle Alzheimer hastalığın'da bu yaklaşım başarılıydı. Çünkü mutasyonlar APP, PS1 ve PS2 genlerindeydi ve bunların alışılmadık şekilde hastalığın erken şekilde çıkan nadir bir formunda, otozomal dominant olarak rol oynadıkları bilinmekteydi (34-36). Şizofreninin ve diğer ilişkili fenotiplerin segrege olduğu geniş ailelerle yapılan çalışmalar da ilk başta olumlu bulgular verdi (37), fakat yinelenemedi. Bunun nedeni de sistemik genom taramalarından veriler biriktikçe durum ancak anlaşılmaya başlandı. Şizofreniye yol açan yüksek penetran mutasyonlar oldukça nadirdir ve/veya muhtemelen hiç yoktur olanlar ise (38,39) tip 1 (yanlış pozitif) hatalar ve çoğul test mekanizmalarının kombine edilmesi ve tek gen bozukluklarından elde edilen istatiksel metodolojinin ve anlamlılık düzeyinin kullanılması nedeniyledir (7).

Çoğul olarak etkilenmiş ailelerde genlerin major etkisini tanımlayamama başarısızlığına rağmen değişik kromozomal bölgelerde birden fazla veri kümesinde makul derecede anlamlı linkage çalışması sonuçları bulunmuştur. Kromozom 22q11- 12, 6p24- 22, 8p22- 21 ve 6q'deki linkage konusundaki deliller, uluslarası çalışmalarla da destek görmüştür (40,41). Öte yandan uluslararası konsorsiyumlarca yapılmamış olmasına rağmen diğer münferit gruplarca yapılmış umut vadeden linkage ile ilgili çalışmalar da vardır. Bunlar 13q14.1- q32 (42- 44) 5q21- q31 (45-47). Dikkate değer bir başka bir bölge de bir çalışmadan (48) kuvvetli linkage desteği alan 1q21- q22 bölgesidir (maksimum heterojenite lod skoru 6.5'tur). Bu bulgu Lander ve Kruglyak (32) tarafından ortaya atılan 'anlamlı' linkage iddiasındaki standart kriterleri fazlasıyla karşılamaktadır, fakat diğer kaynaklarca çalışmanın yinelenmesi gerekmektedir. Kromozom 1 üzerindeki markırlar (işaretleyiciler) üzerinde linkage ile ilgili başka bildirimler de vardır (49,50), fakat bunlar 1q21- q22'ye distaldir ve daha bu bulguların 1q üzerinde tek duyarlı lokus varlığıyla uyumlu olup olmadığı açıklığa kavuşmamıştır (7).

Linkage verileri tamamen tanımlanmış multipleks aileler üzerine bina edildiğinden, öyle görünüyor ki yukarıdaki bahsedilen lokuslardan biri ya da

daha fazlası gerçekten pozitiftir. Ancak şu da hatırda tutulmalıdır ki, anlamlı bulgular yanında olumsuz bulgulardan hiçbiri p<0.05 düzeyinde genom çapında anlamlılığa ulaşmamıştır (sadece iki vakada olmak üzere bunlar da 13q14.1 ve 1q21- q22'dir) (7). Genom çapında anlamlılığın varolması demek, 20 komple genom taramasının birden azında şans eseri linkage değerine ulaşmak demektir, ve linkage ile ilgili sistemik araştırmalarda multiple test yöntemlerinin kullanıldığınıda hesaba katmak gereklidir.

Genom çapında tarama ile yapılan linkage çalışmalarının sonuçları linkage bildirimlerinin zayıflığını ve kırılganlığını vurgular. Geniş çalışmalarda herhangi bir linkage verisi yinelenemiyor görünmektedir. Nitekim son zamanlarda De Lisi ve ark. (51) 382 şizofrenili yada şizoaffektif bozukluklu ailede yaptığı genom çapında tarama sonuçlar bu düşünceyi destekler niteliktedir. Bu çalışmada önceden şizofreni ile ilgili olduğu öne sürülen 1q, 4p 5p- q, 6p, 8p, 13q, 15p, 18p bölgeleri ile iligili sonuçları desteklenmemiştir. Önceki çalışmalarda ilişkili bulunmayan kromozom 3 ve kromozom 12'deki linkage sonuç bulunmuştur. Yine bu çalışmada en yüksek LOD değeri, kromozom 10p15- p13'te (Marker D10S189) daha sonra ise kromozom 2'nin sentromer bölgesinde LOD değeri 2.99 (marker D2S139) olan linkage bildirilmiştir. Ayrıca kromozon 22q12'de D22S283 marker ile işaretli LOD değeri 2.00 olan bir bölge de saptamışlardır. Çalışmacılar 2. 10. ve 22. kromozomlardaki çalışmaların devamının gerektiğini belirtmişlerdir. Linkage çalışmalarındaki sonuçların tamamen güvenilir olarak kabul edimesi için örneklem büyüklüğünün en az 3000 kardeş- nesil (sibling) çiftine ihtiyaç olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle duyarlılık genleriyle ilgili pek çok pozitif bölge 300- 400 ailenin kullanıldığı çalışmalarda bile gözden kaçabilmektedir (51).

Linkage çalışmaların zorluğu ve pahalılığı, analizlerinin kompleksliği ve derinliği, örneklem grubu küçük olan çalışmaların karıştırıcılığı ve olumlu sonuçların yol açtığı doğal coşku ile birleştiğinde, araştırıcıları şizofreninin tamamını temsil edilemeyecek sonuçlara götürebilmektdir. Bunu bu alanda çalışan deneyimli genetikçiler ve pskiyatrlar kabul etmektedir.

Asosiayon (ilişki) çalışmaları: İlişki çalışmalarında belli gen bölgesi hem hasta hemde sağlıklı grupta birden bakılır ve sonuçlar istatistiksel metodlarla karşılaştırılır. Burada hasta ve kontrol grubunun aynı etnik yapıdan olmasına dikkat edilmelidir. Buna dikkat edilmezse kolaylıkla yanlış sonuçlara ulaşılır. Eğer özgül alel hastalığa yatkınlaştırıcı ise kontrol grubundan anlamlı şekilde farklı bulunmalıdır. Bu çalışmalarda seçilen genlere 'aday genler' denilmektdir. Bu çalışmalardaki vaka serilerinin en azından 200 veya 300'ü geçmesi

gerekmekte ve değişik etnik gruplarda bu sonuçların doğrulanmasına gereksinim bulunmaktadır. Bu tip genetik çalışmalar ülkemizde yapılabilecek kolaylıkta ve ucuzlukta çalışmalardır.

Şizofrenideki İlişki Çalışmaları Üzerine Düşünceler

Asosiyasyon (ilişki) çalışmaları popülasyon yapısından ciddi şekilde etkilenmektedir, ve bulgular popülasyon stratifikasyonuna bağlı olabilir ki, bunuda aile temelli ilişki çalışmaları ile aşmak mümkündür (52). Ancak şizofrenik bireyler ve araştırmaya katılamaya isteksizliği nedeniyle ilişkili aile fertlerinden oluşan yeterli büyüklükte bir çalışma grubu kurmak zordur (53).

Bir diğer problem de örnekler genelde değişik yollar ve sistematik olmayan metodlarla elde edilmekte ve bildirilen herhangi bir ilişkinin de bu yüzden diğer varolan değişkenler, yani komorbidite ya da diğer hastalığın ciddiyetini modifiye edici faktörler, (örnek olarak başlangıç yaşı gibi) ile ilişkili olabilmesidir. Yine şizofreninin etiyolojisinde vurgulanmış olan monoamin sistemiyle ilgili genler pekala etiyolojiye katkılarından ziyade ilaca cevabı belirlemeye yararlı olabilir. Bu tip tedaviler yapılmasına gerek kalmadan sadece tesadüfi vakalar üzerine bina edilen çalışma dizaynlarının sonuçlarına dikkatle yaklaşılmalıdır (7). Önemli bir noktada varsayılan assosiyasyonları test etmeyi amaçlayan ilişki çalışmaları, yeterli genişlikte örneklemlere dayanmalı (olabildiğince kontrol ve birkaç yüzden binlere kadar vaka) ki ilişki (assosiyasyon) ile ilgili anlamlı sonuçlara ulaşabilsin (7).

Linkage yöntemi aracılığıyla minimumdan maksimum etkili genlere kadar, genlerin tespitindeki zorluklar sonucunda pek çok araştırmacı ilişki çalışmalarına yöneltmiştir. İlişki çalışmalarının potansiyel avantajlarını keşfetmek zorda değildir (54), genlerin küçük etkisinin araştırılması için potansiyel güçlü yöntemler sağlamalarına rağmen, ilişki çalışmaları problemleriyle birliktedir. Şizofreni gibi muammalı bozukluklarda aday genlerin seçimi sadece tahminle ve araştırmacının kaynakları ile sınırlıdır. Bu bölgeler pozitif sonuçlar üzerine anlamlı istatistiksel bilgiler vermektedir. Bunun nedeni öncelikli ihtimaller ve çoklu testler nedeniyledir (55). Bundan başka, olgu kontrol ilişki çalışmaları yanlış pozitif popülasyon sonuçları üretilebilir. Bu problem, aile- temelli asosiasyon yöntemi kullanılarak aşılabilir (52) , ruhsal hastalıkların damgalayıcı etkileri, yetişkin yaşta başlamaları ve ailevi bağlantıda ruhsal hastalığın karmaşa yaratan etkileri, aile temelli örneklerle çalışılmasını zorlaştırır. Bu ve benzeri nedenler aile temelli çalışmaların güvenirliliğini düşürür. Bu nedenle bazı aile temelli çalışmalar, olgu kontrol çalışmalarından daha yanlış sonuçlar ortaya koyabilir (56). Bu

yüzden epidemiyolojiye uzun yıllar katkıda bulunmuş vaka- kontrol çalışma dizaynını gözardı etmek, doğru bir yaklaşım değildir.

İlişki çalışmaları tip 2 hataları vermeye de yatkındır, ve bunlar sıklıkla sonuçlar olorak yetersizdir (güçsüzdür), bulunan veriyi daha geniş ve yeterli bir örneklem örneklem grubu ile çalışılıp negatif sonuçlar bildirilmedikçe bu veri dikkate değer olarak alınmaktadır. (55). Değişik ilişki çalışmalarının çeşitli ihtilaflı sonuçlara ulaşmasıyla ilave problemler ortaya çıkmaktadır. Değişik etnik gruplarda, ilgili ailedeki değişiklik, diğer ailelerdeki sıklığı ve lokusların birbirleriyle ilişkisi ve ilgili lokusta yerleşimiyle açıklanabilir. Bu şartlar altında, hiç bir çalışma birbirinin aday gen hipotezini test eden amaçlar yönünden aynı değildir, bu da çelişkili bulgularda kesin sonuçlar çıkarılmasını zorlaştırır.

Çoğu aday gen çalışmaları, kendi fonksiyonel güçlerini, nöroformakolojik çalışmalardan monoamin nörotransmisyonu üzerine tahminler yoluyla almışlardır, özellikle de dopaminerjik ve serotonerjik sistemler şizofreninin etyolojisininde rol oynar. Sonuçta, bu literatürdeki sonuçlar hayal kırıklığına uğratıcı niteliktedir demek yanlış bir çıkarım sayılmaz, yani geçmişe dönüp bakıldığında çalışmalarda kullanılan örnek ölçütleri çalışmaların çoğunda yetersizdir. Bir başka açıdan bakıldığında ilişki çalışmaları, gerçekçi boyutta örneklem kullanmak şartıyla küçük etkili genlerin tanımlanmasında güçlü veriler sunabilmektedir. Şizofrenideki bağlantı bulgularının güçlüğünü düşündüren kanıtların bir sonucu olarak, bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu, linkage çalışmaları sonucu suçlanan bölgelerdeki pozisyonel adaylardan daha fazla şizofreniyle ilişkili olduğu düşünülen biyolojik süreçlerle ilgili rol alan aday genler üzerine odaklanmıştır.

Dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmisyonda rol oyanayan genler, bu iki sistemdeki anormalliklerin şizofreninin etiyolojisinde rol oynayabildiğini düşündüren nörofarmakolojik çalışmalara dayanarak özel olarak ilgi gördü. Son zamanlarda, ilişki çalışmalarından umut verici raporlar yayınlanmış ve bunlar aşağıda özetlenmiştir.

Serotonin $5HT_{2A}$ reseptör geni:

Şizofreni tedavisinde kullanılan yeni ilaçların bir çoğu serotonerjik sistem üzerine etkileri nedeniyle seçilmiştir, spesifik olarak $5HT_{2A}$ reseptörünü hedef seçerler. Bu reseptör geninin polimorfizminin şizofreni ile ilişkisi olduğuna dair ilk genetik kanıt Japon çalışma grubundan gelmiştir (57). Bu bulgu geniş bir Avrupa konsorsiyumunun çalışmaları ile de doğrulanmıştır (58). Bilgiler meta-

analitik yöntemlerde mümkün olan tüm bilgi kaynaklarında 3000'den fazla olgu üzerinde incelenmiş ve basite indirgenmiştir. Bu analizin sonuçları orjinal bulguyu desteklemektir (P = 0009). Bu bulguların dökümü ve meta analizler sonucu bu anlamlılığın bilimsel yanıltma (publication bias) olmadığını göstermektedir (59).

Analizler incelendiğinden beri, birkaç negatif bulguya sahip rapor ortaya çıkmıştır, ancak sonucu negatif bulan çalışmaların çoğunluğu istenen örneklem boyutuna ulaşmamıştır, çünkü varsayılan OR(Odds ratio) C alleli için sadece 1.2'dir (59) anlamlılığı 0.05 kabul ettiğimizde >0.80'den daha güçlü bir sonuç elde etmek için, örnek sayısı en az 1000 olmalıdır. O zaman bu ilişki (asosiasyon) gerçek mi? Şimdiye kadar kullanılmış olan örneklem genişliği menfi neticeli çalışmaları anlamsız kılmaktadır. Bizim Türk hastalarda yaptığımız çalışmada C alelinin sıklığında artma olmasına rağmen anlamlı boyuta ulaşmamıştır ve bizim çalışmamızın örneklem büyüklüğü sonucu anlamlı bulan çalışmaların yarısı kadar idi. Fakat bizim çalışmanın sonuçları bu genin polimorfizminin hastalığın seyri üzerine etkisi olabileceğini ortaya koyması bakımından önemlidir (60). Şu anda, delillerin ışığında T102C 5HT2a polimorfizmi ile şizofreni arasında bir assosiasyon olduğu kanısına varılabilir. Yinede bu ilişki kendi başına değerlendirilmekten uzaktır, çünkü bu nükleotid değişikliği ne reseptör proteinde beklenen aminoasid sekansına yol açar ne de bilinmeyen bir bölgede de ekspresyon regülasyonu için belirleyicidir. Böylece bu genin analizi çalışmaları genişletilmiş ve promoter bölgede şizofreni ile ilgili bir polimorfizm bulunmuştur, son deliller fonksiyonel sequence varyantların tanımlanmasını gerekli kılmaktadır (7). Bu genin polimorfizminin antipsikotik tedaviye yanıtı tahminde kullanılabilecek yarayışlı bir belirteç (marker) olabileceği öne sürülmektedir. Bunun ayrıntıları kitabın farmakogenetik bölümünde verilmiştir.

Dopamin D_2 Reseptör Geni

Şizofreninin dominant nörokimyasal hipotezi dopaminerjik sistemin disregülasyonunu içermektedir ve post- mortem çalışmalarda artmış striatal dopamin D_2 reseptörleri bildirilmiştir (7). Hala değişikliklerin ne kadarının antipsikotik medikasyon neticesinde olduğu bilinmemektedir. Nörogörüntüleme çalışmaları D_2 reseptör düzeyinde çelişkili sonuçlara ulaşmıştır bu reseptörle ilgili güçlü deliller DRD_2'yi ümit verici aday gen yapmaktadır (61,62). Ancak, bugüne kadar bu genle ilgili çalışmalarda, DRD_2 ekspresyonunu değiştiren promoter bölgesinde bir polimorfizmle (- 141C Ins/Del) ilişki tespit eden çalışmalara rağmen, negatif sonuçlar da bildirilmiştir (63,64). Bu polimorfizmle ilgili tek geniş çalışma assosiyasonla ilgili bir delil

bulamamıştır (65). İlaveten bu çalışmadan elde edilen İngiltere verileri, İskoçya'dan elde edilen geniş bir veri kümesiyle birleştirilince diğer 3 çalışmadaki şizofreniyle assosiye olan allel, hastalarda kontrollerden anlamlı olarak daha az bulunmuştur (66). Bu bulgu bize, bu çalışmalarda test edilen polimorfizmin basit olarak gerçek duyarlılık varyantı için bir markır olabileceğini muhtemelen göstermektedir (67). Allellik ilişkinin tersinirliğinin değişik etnik kökenli örnekler arasındaki Linkage Disequilibrium (LD) farklarına bağlamak makul görünse de, bu izah aynı allel hem İngiliz hem de İsveç örnekleriyle assosiye olsaydı daha ikna edici olurdu (7). Bu varyantın şizofreninin etiyolojisindeki muhtemel rolünü açıklığa kavuşturacak bu polimorfizmle ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dopamin D_3 reseptör geni

Şizofrenideki dopamin hipotezi, terapotik ilaçların etkisinin D_2 reseptör üzerinden bozuk aktarımı düzelttiği yönündeki tahminler üzerine temellendirilmiştir. Şizofreni ile dopamin reseptör geni olan DRD3'deki exon 1'de homozigot Ser 9 Gly Polimorfizmi arasındaki ilişki rapor edilmiştir (67). Bu reseptör fonksiyonel olarak DRD_2'nin benzeridir, ve merkezi sinir sisteminin bölgelerinde ekpresyona uğramaktadır, ve şizofreni patogenezinde tutulum olduğuna inanılmaktadır. $5HT_{2A}$ ve şizofreni arasındaki ilişki çalışmaları gibi sonradan bağımsız örneklerle de doğrulanmıştır, buna aile temelli bir çalışmada dahildir. (68); bununla beraber negatif sonuçlar içeren çalışmalar da rapor edilmiştir. DRD_2 geninden farklı olarak, meta- analiz için yeterli veri vardır. 5000 bireyden elde edilen verilerle, Williams ve ark (68) etki gücü(effect size) oldukça küçük olmasına rağmen (OR=1.23, 95% CI 1.09,1.38) nominal olarak anlamlı olarak (p=0.0002), ilişki lehinde bir sonuca ulaşmışlardır. DRD_3 gen polimorfizmi hakkındaki verileri 5 HT_{2A} reseptör gen polimorfizmi hakkındaki verilere benzerdir (53,69).

Antisipasyon(Beklenti), Trinükleotid Tekrarları ve Kca3

Belli bir genden ziyade genişletilmiş trinükleotid tekrarlarını vurgulayan antisipasyon fenomeni (hastalığın bir sonraki nesillerde daha erken başlangıçlı hatta daha şiddetli klinikle görülmesi) şizofreni için geçerli görünmektedir (53). Bu hipotez etkilenmemiş kontrollere kıyasla şizofrenilerde geniş fakat tanımlanmamış CAG/TCG trinükleotid tekrarlarının daha yaygın olduğunu bildiren çalışmalarla, pek çok yineleme girişimindeki başarısızlıklara rağmen, destek bulmuştur (70,71). Aynı zamanda Vincent ve ark (72) bulguları CAG/CTG hipotezinin doğruluğu hakkında şüpheler uyandırsa da, bu fikri tamamen gözardı etmek için henüz erkendir. Hatta iki bağımsız çalışma grubu küçük bir grup şizofreni hastasında antikorla birlikte orta- geniş poliglutamin

sekanslarına karşı reaksiyona giren bazı proteinleri tespit etmişlerdir (73). Bu bağlantı poliglutamin sekanslarının çoğunun DNA'daki CAG tekrarlarıyla kodlanmasından dolayıdır, ancak bu proteinlerin hastalıkla ilgili olup olmadığına ya da şans eseri bulgular olup olmadığına ileride bakılması gereklidir (7).

KCa3 şizofreni için aday gen olarak görülmektedir. İlk olarak gen iki CAG tekrarı içerir, proteinin amino ucunda poliglutamin sıra dizisini kodlamıştır, KCa3 geni önceden belirtilen bölgede kromozom 22q11'de yerleştiği rapor edilmiştir, linkage yöntemi ile şizofreniye duyarlılık genini içermektedir. Bu tartışmaların zemininde Şizofrenide KCa3'ün etkisini değerlendirmek için Chandy ve arkadaşları (74) Fransız/Alsatian atalarına dayanan vaka kontrol çalışmasında kuzey Amerikalı beyazlarla karşılaştırmalı olarak değerlendirmişler ve olgu ve kontroller arasında önemli derecede farklılık bulmuşlardır. Avrupalı örnekler yalnız başına ve birlikte değerlendirildiğinde bu sonuç çıkıyordu. Dror ve ark (75) da İsrailli şizofreni tanılı 84 Askenazi hasta ve 102 etkilenmemiş Askenazi kontrol ($P = 0.0017$) grubunda çok kuvvetli ilişki bulmuşlardır. Fakat son çalışmalarda KCa3'ün şizofreniye duyarlılık geni olduğunu savunan hipotez için destekleyen sonuçların bu vaka- kontrol grubu çalışmalarından çıkmasına rağmen KCa3'ün aday gen olarak kabul edilmesi durumu yeni çalışmaların bulguları ile zayıflamaktadır (75,76). Öncelikli bulgulara rağmen KCa3 ve şizofreni arasındaki asosiasyonu olgusu inandırıcı replikasyonlar için beklemektedir.

Katekol- O- metil transferaz (COMT) gen polimorfizmi

Bu genin polimorfizminin şizofreniye yatkınlaştırıcı minor etkili genlerden olduğu savı son zamanlarda tartışılmaktadır. Karşıt bildirimler olmakla birlikte bahsi geçen genin polimorfizminin şizofreniye yatkınlaştırıcı olabileceği fakat bunda ırk farklılığının önemli olduğu ve hastalığın kliniğini etkilediği değişik araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (77- 84). Bir çalışmamızda şizofreni hastalarından düşük aktiviteli alele sahip olan hastaların daha yüksek kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği puanları gösterdikleri ve aynı alele sahip olanların daha çok hastanede yatarak tedavi gördüklerini saptamıştık (80). Bu veriler ışığında COMT gen polimorfizminin hastalığın kliniğini ve seyrini etkilediğini öne sürmüştük. Daha sonra Strous ve ark (85) düşük aktiviteli alele sahip şizofreni hastalarının daha çok agresif davranış gösterdiklerini belirttiler. Yine düşük aktiviteli alele sahip olanların daha yüksek doz idame antipsikotik verildiği ve böylece antipisikotik tedaviye yanıtı etkilediği de öne sürüldü (86). İlli ve ark (87) COMT geninin düşük aktiviteli aleline ve Anjiyotensin dönüştürücü enzim geninin yüksek aktiviteli aleline sahip alanların

konvansiyonel nöroleptiklere daha kötü yanıt verdiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca bu genin polimorfizminin hastaların bilişsel fonksiyonlarını etkilediği de öne sürülmüştür (88). Bu genin şizofreninin kliniği tedavi seyri ve bilişsel fonksiyonlarla ilişkisi daha çok araştırılmaya muhtaç görünmektedir.

Yeni çalışma alanları: Olası yeni aday genler
Bu bölümde yeni ilişki çalışmaları için aday genlerin bazılarına kısaca değinilecektir.

İmmun sistem genleri:
Şizofrenide immun sistemde anormallikler olduğu uzun süreden beri bilinmektedir (89,90). Moleküler biyolojideki gelişmeler ve genetik yansımaları sonucunda bu ilişki daha net ortaya konabilecek gibi gözükmektedir. Artan bir şekilde immun sistem genleri ile şizofreni ilişkisini değerlendiren çalışmalar yayınlanmaktadır. Kısaca özetlemek gerkirse selüler immun savunma ile ilgili kuinon oksidoreduktaz2 (NQO2) gen polimorfizmi ve TNF beta geni ile şizofreni arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (91,92). Ayrıca tümor nekrozis faktor geninin G308A polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişkisi olduğu yönünde bildirimler bulunmaktadır (93). Fakat bu genin şizofreniyle ilişkisinin bulunmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır (94,95). IL- 10 geni ile şizofreni arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar yanı sıra (96), IL- 10, IL-1 beta, IL- 4, genleri ile şizofreni arasında ilişki bulunmadığı bildiren çalışmalar bulumaktadır (97-99). İmmun sistemi yöneten genleri ile şizofreni arasındaki olası ilişkisinin daha çok çalışılmasına gereksinim bulunmaktadır.

Beyin kökenli nörotropik faktör (BDNF) geninin C270T polimorfizminin T aleli ve C/T genotipi şizofrenlerde daha fazla olduğu ve bu genin şizofreniye yatkınlaştırıcı olduğu bildirilmiştir. (100). Yine aynı genin val66met polimorfizmi ile klozapin tedavisine iyi yanıt verme arasında ilişki bildirilmiştir (101). Son zamanlarda çok çalışılan ve ilgi odağı olan ve nöroplastisitede rol alan BDNF geninin genelde psikiyatrik hastalıklarla ve özelde şizofreni ile ilişkisi ilgi uyandırmaktadır.

Nitrik oksit ile şizofreni arasında bir ilişki olduğu ve şizofreni hastalarında nitrik oksit düzeylerinin yükseldiği tekrarlayan şekilde grubumuzca bildirilmiştir (102-105). Santral sinir sistemindeki nitrik oksit düzeyini yöneten gen olan nöronal nitrik oksit sentaz geninin polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişki olduğuna dair bildirimler yayınlanmaktadır. (106). Bahsi geçen polimorfizmin hastalığın kliniği ve tedaviye yanıtla ilişkisi çalışılmaya muhtaç bir alan olarak görülmektedir.

NOTCH4 gen polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişki olabileceği bildirilmiş, fakat sonra başka araştırmacılar tarafından doğrulanamamıştır (107). Anttila ve ark (108) bu genin şizofrenide erken başlangıçla ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Yine ülkemizde Sazcı ve ark. (109) yapılan bir çalışmada metiltetrahidrofolat reduktaz geninin şizofreniye yatkınlığa neden olduğunu öne sürülmüştür. Bu gen ve benzer şekilde beynin bir çok temel fonksiyonunda rol alan ve şizofreni ile ilişkili bulunan GNIR1 geninin G1001C polimorfizmi arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (110). Öte yandan serotonin transporter gen polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişki olabileceği öne sürülmüş fakat daha sonra yapılan çalışmalarla bu doğrulanamamıştır (111). Dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerle ilgili genlerin çalışılmasına ve şizofreni ile ilişkilerinin net olarak ortaya konulmasına gereksinim bulunmaktadır.

Genetik ve Çevre Etkileşimi

Genetik yapı ve çevre arasında dinamik bir etkileşim olduğunu biliyoruz. Ancak bu etkileşimin nitelikleri konusunda çok fazla bilgi sahibi değiliz. Fakat araştırmaların her türlü olasılığı gözeterek genişletilmesi, giderek daha fazla aydınlatıcı olmaktadır. Örneğin, tavuklarını yalnızca buğdayla besleyen bir kişi bellirli bir sürede onlarda bazı özelliklerin geliştiğini farkeder ve bunu genetik etkiye bağlayabilir. Ancak tavuklarının bir gurubunu mısır, bir grubunu da buğdayla besleyen başka bir kişi, bu özelliklerin yalnızca buğday yiyen grupta olduğunu, mısır yiyen grupta değişiklik olmadığını farkederek değişikliklerin genetik bir etkiye değil de, buğdaya, yani çevresel faktörlere bağlı olduğunu farkeder.

Genetik ve çevre etkileşimine en iyi örnek, timusu çıkartılmış hayvanlardaki kanser araştırmalarıdır. Farelerin bir soyunda timusun çıkartılması radyasyon ile oluşturulan lösemiye karşı hayvanı korurken, bir soyunda koruyamamaktadır.

Yine fenilketonürinin otozomal resesif geçiş gösteren bir genetik hastalık olduğunu biliyoruz. Fenilalanin yönünden zengin diyetle beslenen bir hamile kadında fenilalanin, plasentayı geçerek çocukta mental retardasyon yaratabilir. Ama fenilalaninden kısıtlı bir diyetle beslenen (çevresel faktör) bir annenin çocuğunda, genotip olarak fenilketonüriye duyarlılık olsa bile mental retardasyon gelişmeyecektir. Bu örneklerdeki kadar açık olmamakla birlikte, şizofrenide de genetik- çevre etkileşiminden bahsedebiliriz.

Tek yumurta ikizlerinde, şizofreni konkordansının %100'den daha düşük olması hastalıkta genetik belirleyiciliğin yanısıra çevresel belirleyicilerin de rol aldığını düşündürür. Son yıllarda yapılmış iki çalışma bu noktaya yönelmiştir.

Bu çalışmalardan birinde gebelik ve doğum komplikasyonlarının, şizofrenik annelerin çocuklarında hangi yönde etkide bulunduğu araştırılmıştır. Şizofrenik annelerin çocukları (yetişkin yaşa geldiklerinde) üçe bölünmüştür: Normaller, tipik ve sınırda şizofren olgular. Tipik şizofrenler en fazla doğum travmasına maruz kalmış kişilerdir. Normaller ise etyolojilerinde orta ya da düşük dereceden doğum travması gösterirler. Sınırdaki olgular en az doğum travması yaşamışlardır. Bu sonuçlara göre, genler kişinin şizofreni spektrum bozuklukları içinde yer alıp almayacağını, çevresel etkenler de kişinin hangi tip bozukluğu göstereceğini belirlemektedir. Parnas'a göre genetik ve çevresel faktörler olumsuz biçimde yan yana geldiğinde kişi şizofren olmakta (tipik şizofrenler) ; genetik yük, çevresel faktörlerden destek görmediğinde (genetik yük tek belirleyici) kişi sınırda bir olgu olarak (sınırda şizofren) kalmaktadır. Genetik yükün olmadığı yerde de, çevresel faktörler şizofreni oluşturmakta yetersiz kalmaktadır (normaller).

İkincisinde ise küçük yaşta evlatlık olarak verilen şizofren anne çocukları incelenmiştir. Evlat edinen aile ortamının bozukluğu, genetik duyarlılığı olan çocuklarda şizofreni gelişme şansını arttırmaktadır. Ancak bu artış, iki etkinin (genetik + çevre) toplamı şeklinde artış değildir (nonadditively). İki etkinin toplamından daha fazla bir artış söz konusudur. Ancak bu çalışmalarda dikkat edilmesi gereken bir nokta aile incelemesinin evlatlıklar 15 yaşını geçtikten sonra yapılışıdır. O nedenle bu geçen 15 yıl içinde evlatlık alınan çocuk (eğer şizofreni yönünden genetik yük taşıyor ve premorbid uyum güçlükleri ve davranış problemleri nedeniyle ailenin kendi içindeki davranışlarını olumsuz yönde bozuyorsa) ailenin ekonomisini, iç dengesini, bütünlüğünü ve üyelerinin davranışını bozmuş olabilir. O nedenle de bu tür bir retrospektif çalışma sonuçları yanlış yansıtabilecektir. Prospektif bir çalışma bu sorunu aşıcı olabilir (5).

Sitogenetik Anormallikler

Translokasyonlar ve delesyonlar gibi sitogenetik anormallikler, değişik mekanizmalarla patojenik olabilir. Genlerin yapısı, pozisyon, delesyon, duplikasyon ve dengesiz translokasyonla genlerin bozulması ile olabilir. Bu anomalilikler sadece belli bir aile ile de sınırlı olabilir (7).

Şizofreni ve kromozomal anormallik arasında ilişkiyi bildiren pek çok bildirim vardır (112,113) ancak şizofreniye has riski taşıyan genin lokalizasyonuyla ilgili istisnai bildirimler hariç tatminkar sonuçlara varılamamıştır. İlk güçlü bulgu bir t (1:11) dengeli resiprokal translokasyonudur ki geniş bir İskoç ailesinde şizofreniye kosegrege olarak bulunmuştur (114). Bu sitogenetik anormallik

kromozom 11'in bir parçasının kromozom 1'e transloke olması ya da tam tersinin olmasıyla neticelenmektedir ve en son olarak kromozom 1 üzerindeki bilinmeyen fonksiyonlu 3 geni bozduğu bildirilmektedir (115). Bu konudaki bulgular iki Finlandiya çalışmasının markırlarının kırılma noktasına yakın yerdedir (7,49,50). Ancak, diğer ailelerde mutasyonlar tanımlanana ya da bu lokusun elde edilmesiyle ilgili bir ikna edici biyolojik delil elde edilene kadar, translokasyonun mental hastalıklara neden olduğu savı müphem olarak kalacaktır.

İkinci bulgu Velokardiyofasyal sendrom (VKFS) ile şizofreni arasındaki ilişkidir. Di George Sendromu olarak da bilinen VKFS kromozom 22q11deki interstisyal küçük delesyonlar ile ilişkilidir. VKFS'nin fenotipi değişkendir. Fakat dismorfoloji ve kongenital kalp hastalıklarına ilaveten bu hastalarda artmış psikoz riski bulunmaktadır (116-119). 1/4000 hesaplanmış prevalansı ile VKFS'nin şizofreninin küçük bir kısmından daha fazlasından sorumlu olmadığı söylenebilir (%1). Bu hesap empirik verilerle uyuşmaktadır (120). Bütün olarak bu bilgilerin sentezi şu görüşü desteklemektedir ki şizofreniye duyarlılık geni bu bölgededir ve yukarıda bahsi geçen geni tanımlamak ve için halihazırda gayretler sürmektedir (7).

Nozoloji

Yeni tedavilerin gelişmesi zaman alacak olsa da, duyarlılık genlerinin erken tanımlanması psikiyatrik nozoloji üzerinde daha erken etkilere yol açacaktır. Genetik risk faktörlerinin klinik semptomlar ve sendromlarla ilşkilendirilmesiyle heterojenite, komorbidite ve psikozun sınıflandırması ve tanıların geliştirilmesi mümkün olabilecektir. Önemli bir noktada salt bir hastalığın genetiğinin araştırılmasının ötesinde gelecekte endofenotip çalışmalar denilen psikozlardaki bazı belirtilerin altında yatan genetik nedenin saptanması olacaktır. (sakkadik göz hareketlerinin bozulmasının altındaki genetik etkenin saptanması gibi).

Moleküler Epidemiyoloji

Genetik risk faktörlerinin tanımlanmasıyla şizofrenin epidemiyolojik çalışmalarına yeni bir yön kazandırılması ve gen çevre etkileşiminin daha net ortaya konabilmesinin önünü açacak gibi görünmektedir. Değişik analitik yaklaşımlardan biride genetik ve epidemiyolojik metodolojilerin bir araya getirilmesi ile yapılan çalışmalar olacaktır (121). Duyarlılık allelerine epidemiyolojik bağlamda bir risk faktörleri gibi muamele etmek toplumda etki çaplarının hesaplanmasına olanak sağlar. Spesifik genetik etkileri de göz önünde bulundurmak, bağımsız çevresel faktörler ile ilgili araştırmalar ve

potansiyel gen ve çevre etkileşimlerinin de önünü açacaktır. Epidemiyolojik temelli çalışmalar karıştırıcı faktörlerin etkisinide azaltmaktadır.

Genetik Danışmanlık

Son olarak genetik epidemiyoloji çalışmalarının bir yönü de genetik test ile ilgilidir. Değişik çevresel faktörlerle etkileşiminin yanısıra, belli sayıdaki lokusta koruyucu ve predispozan allellerin kombine etkisine bağlı olarak şizofreniye duyarlılık ortaya çıksa da, genetik testlerin prediktif değeri düşük görünmektedir (122). Gerçek riski belirlemek imkansız olsa da gen- çevre etkileşimlerini araştırmak bozukluğa karşı aşırı duyarlı hastalarda yeni bir yaşam tarzına neden olabilir. Erken teşhis için daha yakın tıbbi danışmayı da cesaretlendirebilir ve bunun tanı koyduruculuğunun önemi defalarca gösterilmiştir.

Psikiyatride genetik danışma, klinik pratik içinde hemen hergün karşılaştığımız, aileleri etraflı olarak bilgilendirmeye çalıştığımız ve çoğu kez farkında olmadan yaptığımız bir olaydır. Aileler ruh hastalığı ile karşılaşan, ona tutulan çocuklarının evlenip, evlenemeyeceğini, evliyse çocuk sahibi olup olamayacağını hekime sorarlar. Hekimlerin bu sorulara verdikleri cevaplar, bir tür genetik danışmanlıktan başka bir şey değildir.

Bugün genetik danışmanlığa, geçmişteki bazı olayların etkisi ile kötü gözle bakan çok kimse vardır. İkinci dünya savaşı sırasında özellikle Almanya'da "gen havuzunu temizlemek" şeklinde özetleyebileceğimiz politikalar uygulanmıştır. Pekçok yaşlı ve kronik hasta ölmüştür. Bugünkü genetik danışmanlığa bu kuşkunun gözüyle bakanlar vardır. Bugün bu psikiyatrik hastalıklardan sorumlu gen(ler) ve hastalıkların geçiş biçimi bulunabilmiş değildir. Bu anlamda, psikiyatrik hastalıklar için tam bir genetik danışmanlık yapmak pek mümkün değildir. Ama belli sınırlar içinde bunun yapılabilmesi mümkündür.

Genetik danışmanlar için diyabet hastaları tam bir korkulu rüyadır. Çünkü hastalığın genetik bir predispozisyon gösterdiği bilinmekle beraber, sorumlu gen ve genetik geçiş biçimi hakkında yeterli bilgi yoktur. Şizofrenide de bundan farklı bir durum söz konusu değildir. Eğer danışman, hastalığın patojenezini tam olarak bilirse işi çok kolaydır. Ancak bu hiçbir zaman mümkün olamaz. Onun için belli olasılıklar içinde risk hesaplamaları yapılabilir.

Psikiyatrik genetik danışmada, danışman genellikle bir psikiyatristtir. Ancak nörolog, psikiyatrist ve genetikçilerle yakın bir işbirliği içindedir. Çoğu kez ailelerde, genetik danışmanlığa karşı bir bilgi ve bilinç yoktur. Bazen yoğun

klinik çalışma içindeki psikiyatristin de böyle bir danışmanlık hizmetine karşı duyarsız kaldığı farkedilir.

Genetik danışmanlık hizmetinin verileceği psikiyatrik olgular çeşitlidir. Psikiyatrik hastaların kendileri çok seyrek olarak danışmanlık hizmetinden faydalanmak isterler. Hastaların hasta olmayan normal akrabaları danışmak için başvururlar. Kendilerinde ya da çocuklarında bir hastalık olup olmayacağını araştırırlar.

Bipolar afektif hastaların hem kendileri hem de yakın akrabaları genetik danışma için en sık başvuran gruptur. Çünkü bu ailenin herhangi bir üyesi daha önce hep birbirine benzer problemler yaşamıştır. Pekçok ekonomik ve sosyal problem aile üyelerinin her birinde derin izler bırakmıştır. Çünkü aile üyelerinde, klinik bir hastalık olmasa bile sıklıkla impulsif çıkışlar, emosyonel patlamalar olmuştur. Bunların üzerine bir de aile üyelerinin birisinin hastalığa yakalanması, her üyeyi geleceğe dönük önlem almaya iter. Bunun yanısıra, bu ailelerde genellikle kollektif bir suçluluk duygusu vardır (4). Bu duygu aileyi soruna ortak olarak sahip çıkmaya doğru iter.

Psikiyatrik danışmada yapılması gerekenler öncelikle şunlardır.
* Tanı ve aile öyküsü;
* Hastalık rekürrens riskini belirlemek;
* Başvuran kişinin ihtiyaçlarını belirlemek;
* Risk ve yarar dengesini ayarlamak;
* Bir plan yapıp uygulamak ve kişiyi takibe almak.

Hastanın dikkatli bir tanısı herşeyden daha önemlidir. Aile öyküsü diğer bir önemli noktadır. Danışman ailenin etnik kökenini, çocuk sayısını, ölümleri, kardeş sayısını ayrıntılı olarak bilmelidir. Hastalığın bundan sonraki süre içinde ne gibi bir yol izleyeceği düşünülmelidir. Eğer hastalık daha önce sık nüks göstermişse, bundan sonra da bunun böyle olacağını düşünmek yerinde olur. Geçmişte hastalık seyrek olarak nüks etmişse bile, bundan sonra kişi ağır psikososyal stres ortamına girecekse, nüksün sıklaşacağını söyleyebiliriz. Öte yandan doğacak herbir çocuğun hastalanma riski ne olacaktır? Bunun hesabı iyi yapılmalıdır. Huntington koresi gibi, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıkta, doğacak çocukların her birinin hastalanma riski %50'dir Ama eğer hastalığın genetik geçiş biçimi bilinmiyorsa, risk hesabı yaklaşık olarak ve ampirik biçimde yapılabilir. Bu tür hesaplamada öncelikle bilinmesi gerekenler toplumdaki gen mutasyon hızı, hastalığın ortalama başlangıç yaşı ve birinci dereceden akrabalardaki hastalık oranıdır. Bu bilgilerle hastalığın doğacak her

çocuğa hangi oranda geçeceği yaklaşık bir şekilde hesaplanabilir.

Bir diğer önemli nokta hastanın çocuğa olan ihtiyacının tespit edilmesidir. Eğer kişinin iki çocuğu var yanında bir tane daha istiyorsa ve sık döngülü bir manik hastalık geçiriyorsa bu kişinin yeni bir çocuk sahibi olmasının o derece fazla bir anlamı yoktur. Son zamanlarda şizofreni ve bipolar bozukluk hastaları için genetik anticipation (bir sonraki nesilde hastalığın daha şiddetli ve daha erken yaşta olması durumu) olduğu yönünde önemli deliller bulunmaktadır (bakınız genetik beklenti tirükleotid tekrarlar bölümü). Bu konuda hastalara çocuklarında hastalık çıkarsa kendilerininkinden daha erken yaşta ve daha şiddetli bir klinikte olabileceğini belirtmekte yarar olabilir. Öte yandan kişinin çocuğu isteme derecesi, ona bakabilecek potansiyelinin bulunup bulunmadığı ve eşinin motivasyonu önemli diğer noktalardır. Ruh hastalığı, ailelerde ekonomik güçlüklere neden olur. Hasta işini kaybeder. Doktor, hastane ve ilaç paraları ailenin ciddi bir ekonomik yokluğa sürüklenmesine neden olur. Aile için çocuk da ekonomik bir yük getirir. Bu iki yükü aile kaldırabilecek midir? Çocuğun getireceği ekonomik yük, hastanın tedavisini ekonomik güçlük nedeniyle zorlaştıracak mıdır? Gerçi ekonomik güçlükler ve olanaklar tek yönlü düşünülerek değerlendirilemez. Belki ömür boyu çocuksuz kalmanın getirdiği motivasyon kırıklığı ekonomik güçlüğü daha da arttıracak, kişiyi çalışmak için bir neden görmemeye itebilecektir. Belki hasta bu nedenle intihar edecektir. Bir intiharın maliyeti nedir? Bunun hesabı yapılabilir mi?

Ruh hastalığının yanında, fiziksel bir hastalık da var mıdır? Varsa bu hastalık kişinin yaşamını hangi boyutta etkilemektedir? Bütün bu soruların cevabını vermeye çalışarak hastaya danışmanlık yapmak yerinde olacaktır. Her cevabı verilmemiş soru, danışmanlığın eksik yerine getirilmesi demek olacağından, araştırmanın detaylı yapılması yerinde olur. Hiçbir zaman klasik şemalara göre danışmanlık yapmamalıdır. Her hastanın durumunun farklı olabileceği iyi bilinmelidir.

Sonuç olarak: Önümüzdeki birkaç yıl içerisinde insan genomu projesinin tamamlanması ve farmakogenomik çalışmalar şizofrenideki patojenik mekanızmaları anlamamıza yardımcı olacak ve şizofreni için daha spesifik tedavi seçenekleri için bizi yüreklendirecektir. Bu genlerin biribiriyle nasıl etkileştiği ve genetik olmayan çevresel faktörlerle nasıl bir ilişkisinin olduğu ile ilgili çalışmalar cazibe merkezi olacak gibi gözükmektedir. Şunu öngörebiliriz ki yıkıcı bir hastalık olan şizofreninin topluma ve bireye verdiği zararın azaltılmasına hatta farmakogenetik çalışmalarla kişiye özel tedavilerin geliştirilmesine bu alandaki ilerlemelerkatkıda bulunacaktır.

Kaynaklar:

1. Herken H. Depresyonun etyolojisinde genetik kanıtlar. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002;4:5- 10.
2. Nurnberger JI Jr, Blehar MC, Kaufmann CA, York- Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, Severe JB, Malaspina D, Reich T. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. Arch Gen Psychiatry. 1994;51:849- 59.
3. Weissman MM, Merikangas KR, John K, Wickramaratne P, Prusoff BA, Kidd KK. Family- genetic studies of psychiatric disorders. Developing technologies. Arch Gen Psychiatry. 1986 Nov;43(11):1104-16.
4. Tsuang MT, Vandermey R, Genes and The Mind Inheritance of mental Illnes, Oxford Universty Press. 53 1980
5. Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni 1. Cilt II. Baskı. Içinde Genetik 2001:41- 66.
6. McGuffin P, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A and Gottesman I. Schizophrenia. In Seminars in Psychiatric Genetics Gaskell London. 1994:87- 109.
7. Zammit S, O'Donovan M, Owen MJ. Neurogenetics of Schizophrenia. İçinde Biological Psychiatry:Eds by D'haenen H, den Boer JA ve Willner P. John Wiley&Sons,Ltd. 2002:663- 671
8. Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia: a current, genetic- epidemiologic perspective. Schizophr Bull. 1993;19:261- 85
9. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system.Arch Gen Psychiatry. 1991;48:764- 770.
10. Gottesman II, Shields J. Schizophenia and Genetic. A twin study vent age point. Academic press Newyork 1972
11. Kety SS, Wender PH, Rosenthal D. Genetic relationships within the schizophrenia spectrum:evidence from adoption studies. Pages 213- 223 in:Spitzer RL, Klein DF (editors) : Critical Issues in Psychiatric Diagnosis. Raven 1978.)
12. Heston LL. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. Br J Psychiatry. 1966;112:819- 25.
13. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. Arch Gen Psychiatry. 1994;51:442- 55.
14. Wender PH, Rosenthal D, Rainer JD, Greenhill L, Sarlin MB. Schizophrenics' adopting parents.. Psychiatric status.Arch Gen Psychiatry. 1977;34:777- 84.
15. Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, Welner J, Schulsinger F. The adopted- away offspring of schizophrenics.Am J Psychiatry. 1971;128:307- 311.
16. Wender PH, Rosenthal D, Kety SS, Schulsinger F, Welner J. Crossfostering. A research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1974;30:121- 128.
17. Tienari P, Wynne LC, Moring J, Lahti I, Naarala M, Sorri A, Wahlberg KE, Saarento O, Seitamaa M, Kaleva M. The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Implications for family research. Br J Psychiatry Suppl. 1994;23:20- 26.
18. Cardno AG, Gottesman II.Twin studies of schizophrenia: from bow- and- arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. Am J Med Genet. 2000;97:12- 17.

19. O'Rourke DH, Gottesman II, Suarez BK, Rice J, Reich T.Refutation of the general single-locus model for the etiology of schizophrenia. Am J Hum Genet. 1982;34:630- 649.
20. McGue M, Gottesman II A single dominant gene still cannot account for the transmission of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1989;46:478- 480.
21. McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. Lancet. 1995;346:678- 682.
22. Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. Nat Genet. 1999;23:314- 318.
23. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Spellman M, O'Hare A, Walsh D.The Roscommon Family Study. II. The risk of nonschizophrenic nonaffective psychoses in relatives. Arch Gen Psychiatry.. 1993;50:645- 652.
24. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D.The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia- related personality disorders in relatives. Arch Gen Psychiatry. 1993;50:781-788
25. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Examining the validity of DSM- III-R schizoaffective disorder and its putative subtypes in the Roscommon Family Study.Am J Psychiatry. 1995;152:755- 764.
26. Baron M, Risch N. The spectrum concept of schizophrenia: evidence for a genetic-environmental continuum. J Psychiatr Res. 1987;21:257- 267.
27. Tsuang MT, Bucher KD, Fleming JA. A search for 'schizophrenia spectrum disorders'. An application of a multiple threshold model to blind family study data. Br J Psychiatry. 1983;143:572- 577.
28. Kendler KS, Neale MC, Walsh D. Evaluating the spectrum concept of schizophrenia in the Roscommon Family Study. Am J Psychiatry. 1995;152:749- 754.
29. Cardno AG, Rijsdijk FV, Sham PC, Murray RM, McGuffin P. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms.Am J Psychiatry. 2002;159:539- 545.
30. Kong A, Cox MJL:Allele- sharing methods:LOD scores and accurate linkage tests. Am J Hum Genet 1997;61:1179.1188
31. Radhakrishna U, Senol S, Herken H, Gucuyener K, Gehrig C, Blouin JL, Akarsu NA, Antonarakis SE. An apparently dominant bipolar affective disorder (BPAD) locus on chromosome 20p11.2- q11.2 in a large Turkish pedigree. Eur J Hum Genet. 2001;9:39- 44.
32. Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits:guidelines for interpreting and reporting likage results. Nat Genet 1995;11:241- 247.
33. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Williams JT, Rice JP, Van Eerdewegh P, Foroud T, Hesselbrock V, Schuckit MA, Bucholz K, Porjesz B, Li TK, Conneally PM, Nurnberger JI Jr, Tischfield JA, Crowe RR, Cloninger CR, Wu W, Shears S, Carr K, Crose C, Willig C, Begleiter H. Genome- wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. Am J Med Genet. 1998;81:207- 15.
34. Goate A, Chartier- Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature. 1991;349:704- 706.
35. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K. Cloning of a gene bearing missence mutations in early onset familial Alzheimer disease. Nature 1995;375:754- 760.
36. Levy- Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus.Science. 1995;269:973- 7.

37. Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H Curtis D, Kalsi G, Melmer G, Gurling H.Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. Nature 1989;336:164- 167.
38. McGuffin P, and Owen MJ. Moleculer genetic study of schizophrenia. Cold spring harbor symposia on quantitive biology 1996;61:815- 822.
39. Craddock N, Khodel V, Van Eerdewegh P, Reich T. Mathematical limits of multilocus models: the genetic transmission of bipolar disorder. Am J Hum Genet. 1995;57:690- 702.
40. Gill M, Vallada H, Collier D, Sham P, Holmans P, Murray R, McGuffin P, Nanko S, Owen M, Antonarakis S, Housman D, Kazazian H, Nestadt G, Pulver AE, Straub RE, MacLean CJ, Walsh D, Kendler KS, DeLisi L, Polymeropoulos M, Coon H, Byerley W, Lofthouse R, Gershon E, Read CM. A combined analysis of D22S278 marker alleles in affected sib- pairs: support for a susceptibility locus for schizophrenia at chromosome 22q12. Schizophrenia Collaborative Linkage Group (Chromosome 22). Am J Med Genet. 1996;67:40- 45.
41. Levinson DF, Holmans P, Straub RE, Owen MJ, Wildenauer DB, Gejman PV, Pulver AE, Laurent C, Kendler KS, Walsh D, Norton N, Williams NM, Schwab SG, Lerer B, Mowry BJ, Sanders AR, Antonarakis SE, Blouin JL, DeLeuze JF, Mallet J. Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p, and 13q: schizophrenia linkage collaborative group III. Am J Hum Genet. 2000;67:652- 663.
42. Lin MW, Curtis D, Williams N, Arranz M, Nanko S, Collier D, McGuffin P, Murray R, Owen M, Gill M, et al. Suggestive evidence for linkage of schizophrenia to markers on chromosome 13q14.1-q32.Psychiatr Genet. 1995;5:117- 26.
43. Blouin JL, Dombroski BA, Nath SK, Lasseter VK, Wolyniec PS, Nestadt G, Thornquist M, Ullrich G, McGrath J, Kasch L, Lamacz M, Thomas MG, Gehrig C, Radhakrishna U, Snyder SE, Balk KG, Neufeld K, Swartz KL, DeMarchi N, Papadimitriou GN, Dikeos DG, Stefanis CN, Chakravarti A, Childs B, Pulver AE. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. Nat Genet. 1998;20:70- 73.
44. Brzustowicz LM, Honer WG, Chow EW, Little D, Hogan J, Hodgkinson K, Bassett AS.Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32. Am J Hum Genet. 1999;65:1096- 1103.
45. Schwab SG, Eckstein GN, Hallmayer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M, Lichtermann D, Ertl MA, Maier W, Wildenauer DB.Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib- pair linkage analysis. Mol Psychiatry. 1997;2:156- 160.
46. Faraone SV, Matise T, Svrakic D, Pepple J, Malaspina D, Suarez B, Hampe C, Zambuto CT, Schmitt K, Meyer J, Markel P, Lee H, Harkavy Friedman J, Kaufmann C, Cloninger CR, Tsuang MT. Genome scan of European- American schizophrenia pedigrees: results of the NIMH Genetics Initiative and Millennium Consortium. Am J Med Genet. 1998;81:290- 295.
47. Straub RE, MacLean CJ, Martin RB, Ma Y, Myakishev MV, Harris- Kerr C, Webb BT, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. A schizophrenia locus may be located in region 10p15- p11. Am J Med Genet. 1998;81:296- 301.
48. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS.Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21- q22. Science. 2000;288:678- 682.

49. Hovatta I, Varilo T, Suvisaari J, Terwilliger JD, Ollikainen V, Arajarvi R, Juvonen H, Kokko- Sahin ML, Vaisanen L, Mannila H, Lonnqvist J, Peltonen L. A genomewide screen for schizophrenia genes in an isolated Finnish subpopulation, suggesting multiple susceptibility loci. Am J Hum Genet. 1999;65:1114- 1124.
50. Ekelund J, Lichtermann D, Hovatta I, Ellonen P, Suvisaari J, Terwilliger JD, Juvonen H, Varilo T, Arajarvi R, Kokko- Sahin ML, Lonnqvist J, Peltonen L.Genome- wide scan for schizophrenia in the Finnish population: evidence for a locus on chromosome 7q22. Hum Mol Genet. 2000;9:1049-1057.
51. Delisi LE, Shaw SH, Crow TJ, Shield G, Smith AB, Larach VW, Wellman N, Loftus J, Nanthakumar B, Razi K, Steward J, Comazzi M, Vita A, Heffner T, Sherrington R. A genome- wide scan for linkage to chromozomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2002;159:803- 812.
52. Schaid DJ, Sommer SS. Comparison of statistics for candidate- gene association studies using cases and parents. Am J Hum Genet 1994;55:402- 409.
53. O'Donovan MC and Owen MJ.:Candidate- gene association studies of schizophrenia. Am J Hum Genet 1999;65:587- 592
54. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. Science 1996;273: 1516- 1517
55. Owen MJ, Holmans P, McGuffin P. Association studies in psychiatric genetics. Mol Psychiatry. 1997;2:270- 273.
56. Risch N, Teng J. The relative power of family- based and case- control designs for linkage disequilibrium studies of complex human diseases I. DNA pooling. Genome Res 1998;8:1273- 1288.
57. Inayama N, Yoneda H, Sakai T, Ishida T, Nonomura Y, Kono Y, Takahata R, Koh J, Sakai J, Takai A, Inada Y, Asaba H. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. Am J Med Genet 1996;67:103- 105
58. Williams J, Spurlock G, McGuffin P, Mallet J, Nothen MM, Gill M, Aschauer H, Nylander PO, Macciardi F, Owen MJ. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5- hydroxytryptamine type 2a- receptor gene. Lancet 1996;347:1294- 1296
59. Williams J, McGuffin P, Nothen M, Owen MJ. Metaanalysis of association between the 5- HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. European Multicentre Association Study of Schizophrenia Collaborative Group. Lancet 1997;349:1221
60. Herken H, Erdal ME, Erdal N, Aynacioglu S.T102C polymorphisms at the 5- HT2A receptor gene in Turkish schizophrenia patients: a possible association with prognosis. Neuropsychobiology. 2003;47:27- 30.
61. Kahn RS, Davidson M. Dopamin in schizophrenia. In:Den Boer JA, Westenberg HSM, and Van Praag HM (eds) Advances in the neurobiology of schizophrenia. S2050220 Wiley, Chicester 1995.
62. Harrison P. The neuropatology of schizophrenia Brain 1999;122:593- 624.
63. Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia.Hum Mol Genet. 1997;6:577- 582.
64. Jonsson EG, Nothen MM, Neidt H, Forslund K, Rylander G, Mattila- Evenden M, Asberg M, Propping P, Sedvall GC. Association between a promoter polymorphism in the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. Schizophr Res. 1999;40:31- 36.

65. Li T, Arranz M, Aitchison KJ, Bryant C, Liu X, Kerwin RW, Murray R, Sham P, Collier DA.Case-control, haplotype relative risk and transmission disequilibrium analysis of a dopamine D2 receptor functional promoter polymorphism in schizophrenia. Schizophr Res. 1998;32:87- 92.
66. Breen G, Brown J, Maude S, Fox H, Collier D, Li T, Arranz M, Shaw D, StClair D. -141 C del/ins polymorphism of the dopamine receptor 2 gene is associated with schizophrenia in a British population. Am J Med Genet. 1999;88:407- 10.
67. Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A, Collier D Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. J Med Genet 1992;29:858- 860.
68. Williams J, Superlock G, Holmans P, Mant R, Murphy K, Jones L, Cardno A, Asherson P, Blackwood D, Muir W, Meszaros K, Aschauer H, Mallet J, Laurent C, Pekkarinen P, Seppala J, Stefanis CN, Papadimitriou GN, Macciardi F, Verga M, Pato C, Azevedo H, Crocq MA, Gurling H, Owen MJ. A meta- analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. Mol Psychiatry 1998;3:141- 149.
69. O’Donovan MC; Owen MJ. Dynamic mutations and psychiatric genetics. Psychol Med 1996;26:1-6.
70. O'Donovan MC, Guy C, Craddock N, Murphy KC, Cardno AG, Jones LA, Owen MJ, McGuffin P.Expanded CAG repeats in schizophrenia and bipolar disorder. Nat Genet. 1995;10:380- 381.
71. Morris AG, Gaitonde E, McKenna PJ, Mollon JD, Hunt DM. CAG repeat expansions and schizophrenia: association with disease in females and with early age- at- onset.Hum Mol Genet. 1995;4:1957- 1961.
72. Vincent JB, Petronis A, Strong E, Parikh SV, Meltzer HY, Lieberman J, Kennedy JL.Analysis of genome- wide CAG/CTG repeats, and at SEF2- 1B and ERDA1 in schizophrenia and bipolar affective disorder. Mol Psychiatry. 1999;4:229- 234.
73. Ross CA. Schizophrenia genetics: expansion of knowledge? Mol Psychiatry. 1999;4:4- 5.
74. Chandy KG, Fantino E, Wittekindt O, Kalman K, Tong LL, Ho TH, Gutman GA, Crocq MA, Ganguli R, Nimgaonkar V, Morris- Rosendahl DJ, Gargus JJ. Isolation of a novel potassium channel gene hSKCa3 containing a polymorphic CAG repeat: a candidate for schizophrenia and bipolar disorder? Mol Psychiatry 1998;3:32- 37
75. Dror V, Shamir E, Ghanshani S, Kimhi R, Swartz M, Barak Y, Weisman R, Avivi L, Litmanovitch T, Fantino E, Kalman K, Jones EG, Chandy KG, Gargus JJ, Gutman GA, Navon R. KCa3/KCNN3 potassium channel gene: association of longer CAG repeats with schizophrenia in Israeli Ashkenazi Jews, expression in human tissues and localisation to chromosome 1q21. Mol Psychiatry 1999;4:254-260.
76. Bowen T, Guy CA, Craddock N, Cardno A, Williams NM, Spurlock G, Murphy KC, Jones LA, Gray M, Sanders RD, McCarthy G, Chandy KG, Fantino E, Kalman K, Gutman GA, Gargus JJ, Williams J, McGuffin P, Owen MJ, O'Donovan MC.Further support for an association between a polymorphic CAG repeat in the hKCa3 gene and schizophrenia. Mol Psychiatry 1998;3: 266- 269
77. Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Terao T, Suzuki T, Mita T, Abe K. Association study of a functional catechol- O- methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics. Neurosci Lett. 1998;243:109- 112
78. Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry. 1998;155:835- 837

79. Li T, Ball D, Zhao J, Murray RM, Liu X, Sham PC, Collier DA. Family- based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes: application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. Mol Psychiatry. 2000;5:77- 84.
80. Herken H, Erdal ME.Catechol- O- methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. Psychiatr Genet. 2001;11:105- 109.
81. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante- Shalom A, Lev- Lehman E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Swartz-Vanetik M, Knobler HY, Shinar E, Beckmann JS, Yakir B, Risch N, Zak NB, Darvasi A. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. Am J Hum Genet. 2002;71:1296- 1302
82. Park TW, Yoon KS, Kim JH, Park WY, Hirvonen A, Kang D.Functional catechol- O-methyltransferase gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2002;12:299-303.
83. Wonodi I, Stine OC, Mitchell BD, Buchanan RW, Thaker GK.Association between Val108/158 Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia. Am J Med Genet. 2003;120:47- 50.
84. Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT.Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta- analysis of case- control and family- based studies. Am J Psychiatry. 2003;160:469- 476.
85. Strous RD, Nolan KA, Lapidus R, Diaz L, Saito T, Lachman HM.Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. Am J Med Genet. 2003;120:29- 34.
86. Inada T, Nakamura A, Iijima Y.Relationship between catechol- O- methyltransferase polymorphism and treatment- resistant schizophrenia. Am J Med Genet. 2003;120:35- 9.
87. Illi A, Kampman O, Anttila S, Roivas M, Mattila KM, Lehtimaki T, Leinonen E. Interaction between angiotensin- converting enzyme and catechol- O- methyltransferase genotypes in schizophrenics with poor response to conventional neuroleptics. Eur Neuropsychopharmacol. 2003;13:147- 51.
88. Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, Goldman RS, Hoptman MJ, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Lieberman JA. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158) Met polymorphism in chronic schizophrenia. Biol Psychiatry. 2002;52:701- 7.
89. Erbagci AB, Herken H, Koyluoglu O, Yilmaz N, Tarakcioglu M. Serum IL- 1beta, sIL-2R, IL- 6, IL- 8 and TNF- alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. Mediators Inflamm. 2001;10:109- 115.
90. Bondy B, Ackenheil M. 3H- spiperone binding sites in lymphocytes as possible vulnerability marker in schizophrenia. J Psychiatr Res. 1987;21:521- 529.
91. Harada S, Tachikawa H, Kawanishi Y.A possible association between an insertion/deletion polymorphism of the NQO2 gene and schizophrenia. Psychiatr Genet. 2003;13:205- 209.
92. Jun TY, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Han H, Serretti A. TNFB polymorphism may be associated with schizophrenia in the Korean population. Schizophr Res. 2003;61:39- 45.
93. Schwab SG, Mondabon S, Knapp M, Albus M, Hallmayer J, Borrmann- Hassenbach M, Trixler M, Grobeta M, Schulze TG, Rietschel M, Lerer B, Maier W, Wildenauer DB. Association of tumor necrosis factor alpha gene - G308A polymorphism with schizophrenia. Schizophr Res. 2003;65:19-25.

94. Handoko HY, Nancarrow DJ, Hayward NK, Ohaeri JU, Aghanwa H, McGrath JJ, Levinson DF, Johns C, Walters MK, Nertney DA, Srinivasan TN, Thara R, Mowry BJ. Tumor necrosis factor haplotype analysis amongst schizophrenia probands from four distinct populations in the Asia- Pacific region. Am J Med Genet. 2003;121:1- 6.
95. Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Han H, Jun TY, Kim KS, Kwon YS, Serretti A. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism at position - 308 and schizophrenia in the Korean population. Psychiatry Clin Neurosci. 2003;57:399- 403.
96. Chiavetto LB, Boin F, Zanardini R, Popoli M, Michelato A, Bignotti S, Tura GB, Gennarelli M. Association between promoter polymorphic haplotypes of interleukin- 10 gene and schizophrenia. Biol Psychiatry. 2002;51:480- 484.
97. Jun TY, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Han H.Report on IL- 10 gene polymorphism at position - 819 for major depression and schizophrenia in Korean population. Psychiatry Clin Neurosci.2002;56:177- 180.
98. Jun TY, Lee KU, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Han H. Polymorphisms of interleukin- 4 promoter and receptor gene for schizophrenia in the Korean population. Psychiatry Clin Neurosci. 2003;57:283- 288.
99. Yang J, Si T, Ling Y, Ruan Y, Han Y, Wang X, Zhou M, Zhang D, Zhang H, Kong Q, Liu C, Li X, Yu Y, Liu S, Shu L, Ma D, Wei J, Zhang D.Association study between interleukin- 1beta gene (IL-1beta) and schizophrenia. Life Sci. 2003;72:3017- 3021.
100. Szekeres G, Juhasz A, Rimanoczy A, Keri S, Janka Z. The C270T polymorphism of the brain- derived neurotrophic factor gene is associated with schizophrenia. Schizophr Res. 2003;65:15- 18.
101. Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Tsai SJ. An association study of a brain- derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. Neurosci Lett. 2003;349:206- 208.
102. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Akyol O. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2001;52:289- 290.
103. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, Ozyurt H, Savas HA. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance.Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002;26:995- 1005.
104. Zoroglu SS, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Savas HA, Bagci C, Ozen ME, Cengiz B, Cakmak EA, Dogru MI, Akyol O. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. J Psychiatr Res. 2002;36:309-315.
105. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, Savas HA, Koylu A, Akyol O.Is the arginine- nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? Neuropsychobiology. 2003;47:61- 65.
106. Shinkai T, Ohmori O, Hori H, Nakamura J. Allelic association of the neuronal nitric oxide synthase (NOS1) gene with schizophrenia. Mol Psychiatry. 2002;7:560- 563.
107. Takahashi S, Cui YH, Kojima T, Han YH, Yu SY, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Nakayama J, Arinami T, Shen YC, Faraone SV, Tsuang MT. Family-based association study of the NOTCH4 gene in schizophrenia using Japanese and Chinese samples. Biol Psychiatry. 2003;54:129-135.
108. Anttila S, Kampman O, Illi A, Roivas M, Mattila KM, Lassila V, Lehtimaki T, Leinonen E. NOTCH4 gene promoter polymorphism is associated with the age of onset in schizophrenia. Psychiatr Genet. 2003;13:61- 64.

109. Sazci A, Ergul E, Guzelhan Y, Kaya G, Kara I. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with schizophrenia. Brain Res Mol Brain Res. 2003;117:104- 107.
110. Begni S, Moraschi S, Bignotti S, Fumagalli F, Rillosi L, Perez J, Gennarelli M. Association between the G1001C polymorphism in the GRIN1 gene promoter region and schizophrenia. Biol Psychiatry. 2003;53:617- 619.
111. Herken H, Erdal ME, Aynacioglu AS, Barlas O, Cataloluk O, Esgi K, Brockmoller J, Kaiser R.Frequency of the 17- bp variable number of tandem repeat polymorphism in Turkish schizophrenic patients. Schizophr Res. 2002;58:99- 100.
112. Bassett AS Chromosomal aberrations and schizophrenia. Autosomes. Br J Psychiatry. 1992;161:323-334.
113. Baron M. Genetics of schizophrenia and the new millennium: progress and pitfalls. Am J Hum Genet. 2001;68:299- 312.
114. St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Gosden C, Evans HJ.Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. Lancet. 1990;336:13-16.
115. Millar JK, Wilson- Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ. Disruption of two novel genes by a translocation co- segregating with schizophrenia. Hum Mol Genet. 2000;9:1415-1423.
116. Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding- Kushner KJ, Marion RW. Late- onset psychosis in the velo- cardio- facial syndrome. Am J Med Genet. 1992;42:141- 142.
117. Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, Shprintzen RJ, Lamacz M, Wolyniec PS, Morrow B, Karayiorgou M, Antonarakis SE, Housman D, et al. Psychotic illness in patients diagnosed with velo- cardio- facial syndrome and their relatives. J Nerv Ment Dis. 1994;182:476- 478.
118. Papolos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R, Shprintzen RJ.Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo- cardio- facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? Am J Psychiatry. 1996;153:1541-1547.
119. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio- facial syndrome.Arch Gen Psychiatry. 1999;56:940- 945.
120. Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, Gos A, Nestadt G, Wolyniec PS, Lasseter VK. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:7612-7616.
121. Shaw SH, Kelly M, Smith AB, Shields G, Hopkins PJ, Loftus J, Laval SH, Vita A, De Hert M, Cardon LR, 35. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early- onset familial Alzheimer's disease. Nature. 1995;375:754- 760.
122. Owen MJ, Cardno AG, O'Donovan MC. Psychiatric genetics: back to the future. Mol Psychiatry. 2000;5:22- 31.

Bölüm 12

MONOAMİN ENZİMLER

Doç. Dr. Servet EBRİNÇ, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Şizofreni etyolojisinde monoaminler ve metobolitleriyle ilgili çalışmalar yaklaşık otuz yılı aşkın bir süredir yürütülmektedir. Bugün için ulaşılan sonuç ise hastalığı alt gruplara ayırmak, uygun tedavi yöntemlerini seçmek, duyarlı bireyleri önceden tespit edip koruyucu önlemler almak ve hastalığın patofizyolojisini bütünüyle belirlemek noktasından uzak olmasına rağmen, anılan hedeflere ulaşmak konusunda bazı öngörülerde bulunmamızın kolaylaşmış olmasıdır. Kesin sonuçlara ulaşmamızı engelleyen önemli etmenler hastalığın multifaktöriyel oluşu, hastalığın başlamasında etkili olan faktörlerin ya klinik tablonun ilerlemesi ile beraber ortadan kalkması (dolayısıyla hastalığın her döneminde aynı başlatıcı faktörleri tespit edemeyişimiz) ya da etyolojik faktörlerle korelasyon göstermeyişi olarak düşünülebilir. Öte yandan şizofreniye eşlik eden faktörlerden yola çıkan bir araştırmacının nedensel belirleyicilere ulaşması, arada bir neden-sonuç bağlantısı olmayabileceği için çoğu kez mümkün değildir. Ancak öyle görünmektedir ki şizofreniyi bir sendrom olarak kabul eder ve onun klinik alt gruplarını biyokimyasal değişkenlerle korele etme yolunu açabilirsek, hastalığın patofizyolojisini aydınlatmak mümkün olabilecektir.

Transmetilasyon Hipotezi

Şizofreni etyolojisinde monoamin metabolizmasına ait bozuklukların rol oynayabileceğine ilişkin çalışmalar, 1950'li yıllardan bu yana devam etmektedir. Araştırmacılar, adrenaline yapısal benzerlik gösteren meskalinin halüsinasyon tablosuyla karakterize psikoz yarattığını tespit etmişlerdir. Buradan yola çıkarak, endojen adrenerjik bileşiklerin anormal transmetilasyonu ile oluşan psikoaktif maddelerin şizofreniye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu öngörüyle beraber dikkatler hayvanlarda katatonik davranışlara neden olan dimetoksifentilamin (DMPEA)'e yönelmiştir.

Daha sonra yapılan araştırmalarda, kateşolaminlerden O-metilli bileşiklerin oluştuğu ve bu arada da az miktarda DMPEA meydana geldiği bildirilmiştir. Ancak normal kişilere DMPEA verilmesiyle, psikoza benzer bir klinik tablo oluşturulması mümkün olamamıştır. Bazı araştırmalarda DMPEA'nın psikoaktif bir özelliğinin bulunmadığı, ancak şizofreninin teşhisinde ve tedavisinin

yönlendirilmesinde biyolojik bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir. Buna göre, normal kişilerde idrarda ya çok seyrek görülen ya da hiç bulunmayan DMPEA hasta kişilerde "Pembe Noktalar" halinde bir görüntü vermektedir. Buradan yola çıkarak, şizofrenide "pembe nokta" hipotezinden bahsedilmeye başlanmıştır. Ancak bu hipotez, yukarıda belirtildiği gibi 1 gramın üzerinde DMPEA verilen kişilerde, psikotik herhangi bir bulgunun ortaya çıkmamasıyla gözden düşmüştür. "Pembe Nokta" hipotezinin aleyhine olan bulgulardan bir kısmı da idrar DMPEA konsantrasyonunu diyet ve nöroleptik tedavinin etkilemiyor olmasıdır. Diyet kontrollü ve nöroleptik tedavisi almayan şizofren hastaların normal kişilerle karşılaştırılması sonucunda, her iki grup arasında fark olmadığını bildiren 4 çalışma mevcuttur. Ancak gaz kromatografisi kitle spektrofotometresi ile yapılan bir çalışmada ilaç kullanmayan akut şizofren hastaların, kontrollere göre daha yüksek DMPEA değeri gösterdikleri tespit edilmiştir (1). Bu hastalarda klorpromazin tedavisi ile birlikte idrar DMPEA değerlerinin normale indiği gözlenmiştir. Bu ve benzeri bulgularla bir süre ilgi toplayan transmetilasyon hipotezi, bugün için gözden düşmekle birlikte araştırmaya açık bir alan olarak kalmıştır. Gaz kromatografisi ve benzeri teknikler geliştikçe "Pembe Nokta" hipotezi ve benzerlerinin yeniden gündeme gelmesi mümkündür.

Adrenokrom da DMPEA gibi bir feniletilamin ürünüdür (diğer feniletilamin türevleri dopamin, amfetamin, meskalin, adrenalin ve noradrenalindir). Bu ürünle ilgili çalışmalar 2. Dünya Savaşı sırasında askerlere yanlışlıkla verilen adrenalinin meskalininkine benzer bir psikolojik tablo yaratmasıyla dikkat çekmiştir. Adrenokrom, adrenaline yapısal olarak benzer ve onun okside şeklidir. Bu bileşikle normal kişilerde, çağrışım ve düşünce bozukluklarının ön planda gittiği psikoza benzer bir tablo oluşturmak mümkündür ve bu sırada deneğin içinde bulunduğu klinik görünümden tamamen habersiz olması da ilginçtir. Adrenokromun yarattığı bu tablonun meskalinle oluşturulandan hem daha uzun süre devam ettiği ve hem de meskalinle içgörü kaybolmadığı halde bununla içgörünün kaybolduğu bildirilmiştir. Ancak yine de adrenokromun şizofreni için etyolojik rol oynayabilecek bir özelliğinin olduğu düşünülmemiştir. Çünkü şizofrenlerin serumundan adrenokromu izole etmek mümkün olmadığı gibi, şizofrenlerde artmış adrenalin sekresyonu olduğu yolundaki iddiaları geçerli kılacak bulgular da elde edilememiştir.

N, N-dimetiltriptamin (DMT) vücut dokularında triptaminin, N-metilasyonuyla meydana gelen indolamin türevi bir bileşiktir (diğer indolamin türevi bileşikler; serotonin, LSD-25, psilosibindir). Bu reaksiyon sırasındaki metil vericisi S-adenozilmetiyonin (SAM)'dir. DMT normal kişilerde kısa süreli bir psikotik

tablo oluşturduktan sonra hızla mono amino oksidaz (MAO) enzimi tarafından yıkılır. İdrarda DMT tayini yapılan hastalarda bulgular çelişkili çıkmaktadır. Ancak geniş gruplu bir çalışmada tedavi görmemiş akut şizofren hastaların yarısında idrarda artmış DMT ekskresyonu tespit edilmiştir (2). İlginç olarak bu ekskresyon artışının, hastalarda alevlenme ve remisyon dönemlerine paralel yükselme ve düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Halbuki aynı yöndeki bulgular diğer psikiyatrik bozukluklarda, örneğin manik hastalarda alınamamaktadır. O halde yalnızca şizofrenlerde DMT'in ya aşırı yapımı ya da yetersiz yıkımı söz konusudur. Ancak şunu da belirtmek gerekir ki psikotik belirti vermeyen, fakat karaciğer hasarı olan kişilerde de artmış DMT ekskresyonu gözlenmektedir. Bu ve benzeri bulgular ile DMT'in tespitindeki güçlükler, bu yöndeki çalışmaları durdurmuş gibi görünmektedir.

S-adenozilmetionin (SAM), transmetilasyon hipotezi ile ilgili olan ve adenozin ile L-metionin'den, metionin-adenozin transferaz enzimi aracılığı ile sentez edilen bir bileşiktir. SAM, N-metiltransferaz reaksiyonlarında metil verici ana bileşik olarak kabul edilir. Daha ileride bahsedileceği gibi şizofreni etyolojisinde rolü olduğu bildirilen serotoninin N-metilasyonu sırasında da metil verici ana bileşik olarak merkezi sinir sistemi (MSS)'nde SAM kullanılır. 1982'de Kelsoe tarafından metionin adenozin transferaz (MAT) enziminin V_{max} değerinin şizofrenlerde kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur.

MAT, hücre membranındaki fosfolipid yapısının korunabilmesi için gerekli olan önemli enzimlerdendir. MAT, membran fosfolipit yapısının bozulması ile membrana bağlı MAO, kateşol-O- metil transferaz (COMT) ve tirozin hidroksilaz (TH) gibi monoamin metabolizmasında rolü olan enzimlerin aktivasyonunda değişikliklere neden olur. Bilindiği gibi monoaminler de şizofreni etyolojisinden birinci dereceden sorumlu bileşiklerdir. TH, kateşolamin sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzimdir. Bazı araştırmacılar şizofrenik bozukluğun etyolojisinde bu enzimin rolü üzerinde durmuşlardır.

TH enzimi adrenal medulla, beyin ve sempatik sinir sisteminin inerve ettiği dokularda bulunur. Kateşolamin içeren nöronlorda ve kromafin hücrelerde de bulunur. Enzim böbrek, kalp, tükrük bezi ve vaz deferens'in kronik sempatik denervasyonu ile bu dokulardan kaybolur. Sterospesifik bir özellik gösterir ve reaksiyonu başlatmak için moleküler oksijenle, Fe^{++}'e ihtiyaç gösterir. Kofaktör olarak tetrahidropteridin kullanılır. Yüksek derecede substrat spesifitesi gösterir. Esas olarak L-tirozini ve az miktarda L-fenilalanini metabolize ederken; D-tirozin, tiramin ve L-triptofan üzerine etkisizdir. Fenilalalin hidroksilaz ve TH birbirinden ayrı enzimlerdir, çünkü ilk enzim tirozini

hidroksilleyemediği gibi bazı potent TH blokerlerince de inhibe edilemez. Ancak TH için kofaktör olan tetrahidrobiopteridin aynı zamanda fenilalanin hidroksilaz için de bir kofaktördür. TH enzimi beyin homojenatlarında sinaptozom fraksiyonunda bulunur. TH aktivitesi, beyin ve sempatik olarak inerve edilen dokularda DOPA dekarboksilaz ve dopamin beta hidroksilaz (DBH)'ınkine göre 100 ya da 1000 kat daha düşüktür. TH aktivitesinin bu kadar düşük olmasının nedeni enzimin ortamda ya çok az bulunmasından ya da düşük yapım-yıkım (turnover) hızından olabilir. TH'ın kateşolamin sentezinde hız-kısıtlayıcı bir enzim olduğu, enzim blokerlerinin kateşolamin sentezini ileri derecede düşürmesinden ortaya çıkartılmıştır. Enzimin en bilinen blokerlerinden birisi alfa-metil paratirozin'dir. Alfa-metil paratirozin feokromasitoma ve malign hipertansiyondaki aşırı noradrenalin sekresyonunu engellemek için kullanılabilir.

Şizofrenlerde TH aktivitesinin, beynin farklı bölgelerinde kontrollere göre değişiklik göstermediği şeklinde bulgu veren çalışmalar mevcuttur (3,4). Araştırmacılara göre şizofren ve normal kişilerin nükleus kaudatus, putamen ve nükleus akkümbens gibi beyin sahalarının postmortem incelenmesinde, TH aktivitesi yönünden bir farklılık bulunamamıştır. Ancak daha yeni bir çalışmada, aynı beyin bölgelerinde 3 aydır ilaç kullanmayan şizofren hastaların ilaç kullanan hastalar ve kontrollere göre daha yüksek TH aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (5).

Dopamin beta hidroksilaz (DBH), bilindiği gibi dopamin (DA)'den noradrenalin sentezini gerçekleştiren bir enzimdir. Enzimin artışı doğal olarak DA yıkımında da artışa neden olur. Dopaminin şizofreni biyokimyasındaki rolü bilindiğinden, araştırmacılar şizofrenide DBH aktivitesi ile de ilgilenmişlerdir.

DBH, uzun yıllardır tanınan bir enzimdir. Sempatik olarak inerve edilen dokularda, sempatik gangliyonlarda, adrenal medullada dopaminden noradrenalin sentezini gerçekleştirir. TH gibi karma fonksiyonlu bir oksidazdır. Aktivitesi için moleküler oksijene ve kofaktör olarak da askorbik asite ihtiyaç duyar. Km değeri $5x10^{-3}$ M'dür. Fumarik asit gibi dikarboksilik asitlerce enzim stimüle edilir. Her mol enzim başına iki mol Cu^{++} iyonu içerir. Esas olarak monoamin deposu olarak görev yapan veziküllerin membranında yerleşmiş durumdadır. Kronik sempatik denervasyonla dokudan uzaklaştığı görülür. Sistein, merkaptoentanol ve koenzim A tarafından çelat oluşturularak inhibe edilebilir, ancak inhibisyon N-etilmaleimid tarafından geri döndürülür.

DBH aktivitesi genetik kontrol altındadır ve göreceli olarak bu aktivite kararlılık gösterir. Enzimin diürnal varyasyonu yoktur, stres ve hormonal etkiler

enzim aktivitesini değiştirmez. Şizofrenlerde ilk olarak 1974'de DBH aktivitesinin azaldığı, buna paralel olarak da noradrenalin miktarının düştüğü ve DA miktarının arttığı bildirilmiştir. DBH inhibisyonu şizofreninin alevlenmesine neden olmaktadır (6).

Öte yandan, yapılmış bir diğer araştırmada, özellikle paranoid şizofren hastaların daha belirgin DBH düşüklüğü gösterdikleri bildirilmiştir (7). Bu bulgu Meltzer tarafından da teyit edilmiştir (8). Ailesinde şizofreni öyküsü bulunan hastaların, diğerlerine göre daha düşük DBH aktivitesi gösterdikleri bildirilmiştir. Ancak DBH bulgularını şizofreniye özgü görmek yanlıştır. Çünkü yakın zamanda manik hastalarda da bu aktivitenin düşük olduğu vurgulanmıştır. DBH aktivitesi ile ilgili çalışmalarda dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta ise, özellikle dondurulmuş dokulardan yapılan ölçümlerde enzim aktivitesinin kaybolduğunun gözlenmesidir.

Bir çalışmada da şizofrenlerin serum DBH aktivitelerinin kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunduğu, nöroleptiklerin ise DBH aktivitesini düşürdüğü, ancak bu düşmenin anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiştir (9). Son çalışmalar, insan DBH genotipik polimorfizminin şizofrenideki kateşolamin yolaklarının biyokimyasal olarak farklılığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir

Kateşolamin-O- metil transferaz, monoaminlerin yıkımında rol oynayan bir enzim olup; eritrosit ve fibroblastlarda sıklıkla ölçümü yapılır. Organizmada çözünmüş ya da membrana bağlı halde bulunur. COMT, pirogalol ve değişik tropolon ürünleriyle inhibe edilebilir. Ancak enzimin inhibisyonu, sempatik olarak inerve edilen dokularda (kalp gibi) sinir stimülasyonuyla yaratılan etkiyi yaratmaz. Vasküler yapılarda enzimin inhibisyonu, sinir stimülasyonuna verilen cevabı uzatır. Enzimin, transmiterlerin etkisini sonlandırmak gibi bir görevi olduğu düşünülmektedir. MSS'de ekstraselüler olarak yerleşim gösterir. Enzim, S-adenilmetiyoninden metil gruplarını monoaminlerin metahidroksi gruplarına transfer eder.

COMT, noradrenalini normetanefrine dönüştürür. Normetanefrin de MAO'nun etkisiyle kendisine uyan aldehit metabolitine dönüşür. Bu da ya asit türevi olan vanilmandelik asit (VMA)'e ya da alkol türevi olan 3-metoksi 4-hidroksi fenil etil glikole dönüşür. Bu metabolitler de karaciğer hücrelerinde glukronat ve sülfat konjugasyonuna uğrarlar.

COMT tarafından adrenalin metanefrine dönüştürülür ve bu metabolit MAO'nun etkisinde kalarak en son ürün olan VMA oluşur. VMA, insanda

noradrenalin ve adrenalinden en fazla oluşan metabolittir. Noradrenalinin az bir kısmı normetanefrin halinde çıkarken, adrenalinin önemli bir kısmı serbest veya konjuge metanefrin halinde idrarla atılır. Sempatoadrenal etkinliğin artması ya da feokromasitoma durumlarında, bu metabolitlerin idrarla atılan miktarları artar ve bu durumlarda 24 saatlik idrar toplayarak VMA ölçümleri yapılır.

Kronik şizofren hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında eritrosit membranına bağlı COMT aktivitesinde bir artış gözlenirken; solübl COMT aktivitesinde ise herhangi bir değişme görülmediği saptanmıştır (10). Daha sonra bu bulgu, Matthysee tarafından da teyit edilmiştir (11). Aynı yönde bulgular elde etmiş olan Groshong buna ek olarak, şizofrenlerin fibroblastlarında COMT aktivitesinin azaldığını da bildirmiştir (12). Bu, daha önce alınan sonuçlara ters yönde bir bulgudur. Bu durum, periferik ve beyin COMT aktiviteleri arasında çözümlenmemiş farklı ve karışık bir ilişkinin bulunduğunu düşündürmektedir.

Bilhassa 1990'lı yıllardan sonra hız kazanan ve güncelliği giderek artan genetik araştırmalarda başta COMT enzimi olmak üzere, şizofrenide rolü olan enzimlerin genetik bazda araştırılmasına ve etkilerinin değerlendirilmesine yönlendirilmiş olan çalışmalar bu alanda bir hayli bilgi birikimi ortaya çıkartmıştır. Kotler ve ark. (1999), kronik şizofren hastalarda görülen agresyon ve homosidal davranışın, düşük COMT aktivitesi gösteren gene sahip olgularda anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu saptamışlardır (13). COMT enziminin genetik olarak yokluğunun lokomotor aktivite ve duyusal girdilerden ziyade, emosyonal tepkisellikte bozulma ve agresyon artışına neden olduğu ileri sürülmüştür (14).

Monoamin oksidaz enzimi ile ilgili olarak kronik şizofrenlerde yapılan çalışmalar 1972'lere kadar uzanır. Bu yıllarda hastalarda trombosit MAO aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Bundan sonra nörotransmiter metabolizmasında en önemli enzimin MAO olduğuna dikkat çekilir olmuştur. MAO, mitokondrilerde ve ayrıca adrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinir sonlarıyla karaciğer ve barsak çeperinde bulunan bir enzimdir. Sinir sonlarında bulunan MAO enzimi, veziküllerden sızan monoaminlerin oksidatif deaminasyonla yıkımına neden olur. MAO enzimi, sinaptik aralıktan reuptake yoluyla geri dönen monoaminleri de yıkarak veziküllere girmesini engeller. Böylece MAO, sinir sonlarıyla monoaminleri baskı altında tutucu bir görev üstlenir. Karaciğer ve barsak çeperindeki MAO'nun ise, besinlerle alınan tirozin ve feniletilamin gibi toksik monoaminlerin dolaşıma geçmelerine engel olmak gibi bir görevi vardır.

MAO'nun en az iki tipi vardır. İnsanda MAO-A serotonin ve noradrenalinin, MAO-B ise dopamin ve fenitetilaminin yıkımını gerçekleştirir. İlkinin inhibitörü klorjilin, ikincisinin inhibitörü ise deprenildir. İnsan beynindeki MAO'nun %80'i MAO-B'dir. Trombositlerde bu oran %98'dir. MAO-A ise karaciğer ve barsak çeperinde yerleşmiş olup, tiramin ve feniletilaminin karaciğerde yıkımından sorumludur. Deprenil MAO-B üzerinden etki ettiğinden dolayı tiramin (peynir) reaksiyonuna neden olmaz ve MSS'nde dopamin düzeyini yükselttiği için Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca antidepresif etkisi de vardır (15).

MAO enzimi, şizofreni etyolojisinde suçlanan dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi transmiterler ile feniletilaminin metabolizmasından sorumludur. Yukarıda belirtildiği gibi MSS'de ve trombositlerde enzimin daha çok MAO-B tipi bulunur. İskelet kası ve lenfositlerde de enzimin bu tipi bulunmaktadır. Bu dağılım, daha çok insanlarda yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlara bağlıdır. Hayvan çalışmalarından alınan sonuçlar bu dağılıma uygunluk göstermez. O nedenle MAO enzimi ile ilgili olarak yapılan hayvan çalışmalarını insan modeli olarak kullanmak uygun değildir. Wyatt'ın şizofren hastalarda azalmış MAO aktivitesini saptamasından sonra, bu sahada oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır (3).

Bugüne kadar MAO aktivitesini şizofren ve kontrol gruplarında karşılaştıran 50'yi aşkın çalışma mevcuttur. Bunlardan yaklaşık olarak yarısında MAO aktivitesinin, kontrollerle şizofrenler arasında bir farklılık göstermediği görülmüştür. Ancak, şizofreninin heterojen bir sendrom olduğu ve alt gruplar halinde incelenmesi gerektiği düşünülürse, bu "fark yok" bulgusunun abartılmaması gerektiğini söyleyebiliriz. Çünkü bazı araştırmacılar, paranoid alt grupta azalmış MAO aktivitesi bulmuşlardır. Benzer şekilde işitsel hallusinasyonları olanlarda ve pozitif aile öyküsü bulunanlarda azalmış MAO aktivitesi bulunmuştur.

Eğer MAO aktivitesinin düzeyi genetik olarak belirleniyorsa, bu durumda farklılığı yaratan faktör esas olarak enzimin kinetik ve termolabilite farklılığıdır. Gerçekten de bazı araştırmacılar kronik şizofrenlerde trombositlerdeki MAO'nun Michaelis denge sabiti (Km) ve V_{max} değerlerinde azalma tespit etmişlerdir.

Bir araştırmada da ısı artışı ile MAO inaktivasyon hızı ölçülmüştür (böylece MAO molekülü içindeki yapısal değişikliğin ölçümü yapılmış oluyor). Alınan sonuç, şizofrenlerle kontrol grubu arasında bir fark olmadığı yönündedir. Ancak

ufak bir noktanın belki önemi olabilir. Deneklerin ayrı alt gruplar oluşturarak karşılaştırılması halinde, şizofrenlerin kontrollere göre termostabilite yönünden anlamlı derecede farklı olduğu görülmektedir. O halde yalnızca bir grup şizofren hastada termostabilite bozukluğu vardır diyebiliriz.

Bazı araştırmacılar da MAO aktivitesini substrata spesifik olarak değerlendirmişlerdir. Şizofren hastalarda yapılan bu araştırmaların bir kısmında alınan sonuçlar, MAO'nun farklı substratlara olan afinite ve spesifitesinin değiştiği yönünde iken (16); diğer bir kısmında ise elde edilen bulgular böyle bir farklılık olmadığı yönündedir (17). Bugün için genel kanı şizofrenlerdeki MAO enziminin substrata afinite ve spesifite farklılığının bulunmadığı yönündedir.

Özellikle Rus araştırmacılardan gelen bir yaklaşım ise, şizofren hastalarda MAO aktivitesini bloke eden inhibitör bir maddenin bulunabileceği şeklindedir. Sonradan bu inhibitör maddenin bir nöroleptik metaboliti ya da nöroleptiklerin dopamin reseptörlerini blokajı sonucu ortaya çıkan (yön değiştiren metabolizma nedeniyle) bir bileşik olabileceği bildirilmiştir. Daha yeni olarak da BOS'ta endojen bir inhibitör madde bulunduğu bildirilmiştir (18). Ancak bu bulgu teyit edilememiştir.

Şimdiye kadar trombositlerde, beyinde, lenfosit ve iskelet kasında MAO aktivitesinin azaldığı yönünde bulgular alınmış; ancak bunların ne ölçüde şizofreniye spesifik olduğu tartışma götürmüştür. Çünkü depresif hastalarla, tedavi görmüş veya görmemiş alkolik hastalarda da düşük trombosit MAO aktivitesine rastlanmıştır. Normal kişiler arasında da trombosit MAO aktivitesi düşük olanlar bulunmaktadır. Bunların yüksek trombosit MAO aktivitesi gösteren öteki normallerle karşılaştırıldığında; daha fazla psikiyatrik semptomotoloji (klinik düzeyde değil), suça eğilim ve intihar girişimi gösterdikleri, üstelik bu anılan bulguların kendi akrabalarında da sık olduğu saptanmıştır. Bu grubun MMPI skorları ötekilere göre daha yüksektir. Bu hastalar sosyal olarak daha aktiftir ve uyuşturucu madde ya da ilaç kullanmaya eğilimlidirler. İki çalışmada da psikiyatrik olmayan popülasyonda ego disfonksiyonu ve sınır kişilik özellikleri, düşük trombosit MAO aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Bahsedilen bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere, düşük trombosit MAO aktivitesi psikiyatrik bir hastalığın gelişmesine biyolojik bir zemin oluşturmaktadır.

Şizofreni yönünden diskordan olan monozigot ikizlerde düşük MAO aktivitesi şizofreni semptomlarıyla bir korelasyon gösterirken; dizigot diskordan ikizlerde aynı korelasyon bulunmamakta ya da daha düşük olmaktadır. Şizofreni yönünden diskordan monozigot ikizlerde, normal monozigot kontrol ikizlere

göre daha fazla düşük trombosit MAO aktivitesine rastlanmaktadır. Düşük MAO aktiviteli şizofrenlerin 1. dereceden normal akrabalarında düşük MAO aktivitesine rastlanmaktadır. Öte yandan şizofren ailelerinin birkaç kuşağı kapsayan soyağacı çalışmalarında, ailedeki şizofren bireylerin ötekilere göre daha düşük MAO aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. Bu noktadan hareketle, düşük trombosit MAO aktivitesine sahip olmak, genetik olarak şizofreniye duyarlı olmak demektir (19). Ancak bu bulgu, daha önce yapılmış olan küçük gruplu bir çalışmanın sonuçlarına zıttır (20).

İkiz ve aile çalışmalarının sonuçlarına göre düşük trombosit MAO aktivitesi, şizofreninin ya da hastalık sırasında uygulanan tedavinin bir sonucu değil, aksine genetik olarak belirlenen primer bir durumdur. Her düşük MAO aktiviteli bireyin şizofren olması gibi bir durum söz konusu değildir. Ancak şizofren olanların genellikle düşük trombosit MAO aktivitesi göstermeleri söz konusudur.

Şizofreni alt gruplarının incelenmesine gelince; özellikle Demisch ve ark. (1977)'nın çalışmasından anlaşıldığı gibi paranoid ve hallusine hastalarda MAO aktivitesindeki düşüklük daha belirgindir (16). Bazı çalışmalarda, buna zıt olan sonuçlar da alınmıştır. Bu tersliğin, hastalarda paranoid klinik tablo oluşmadan önce MAO aktivitesine bakılmasından kaynaklandığı iddia edilmiştir (21). Nöroleptiklerin MAO aktivitesi üzerine olan etkilerinin farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar verdikleri gözlenmektedir. Bir grup araştırmacı, nöroleptiklerin ancak çok yüksek dozlarda (örneğin klinikte kullanılan klorpromazinin 100 katı kadar dozda) iken, MAO aktivasyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Diğer bir grup araştırmacı ise, nöroleptiklerin klinik dozlarda da MAO aktivasyonunu inhibe ettiği şeklinde çelişkili sonuçlar almışlardır. Nöroleptiklerin MAO üzerine tümden etkisiz olduğunu iddia edenler de olmuştur. Ancak De Lisi'nin ilginç bir gözlemini buraya aktarmakta fayda vardır (22). Nöroleptiklerin intrasellüler konsantrasyonları (özellikle trombositlerde) plazmadan daha yüksektir. Bu nedenle trombositlerde daha fazla biriken nöroleptiklerin trombosit MAO aktivitesini de belirgin biçimde düşürmeleri mümkün olabilir. Nöroleptiklerin MAO üzerinde inhibitör etkilerinin ihmal edilemeyecek düzeyde olduğu söylenebilir.

Yine önemli bir bulgu olarak, geç diskinezi geliştiren hastalarda ötekilere göre MAO aktivitesi daha düşüktür. Bu durum bir ölçüde uzun süre aynı nöroleptiği kullandığı halde farklı trombosit MAO aktivitesi gösteren şizofrenlerin durumunu açıklayabilir. Aynı nöroleptiği aldığı halde geç diskinezi geliştirmeyen şizofrenlerin ötekilere göre daha yüksek MAO aktivitesi göstermeleri, geç diskinezi patojenezi açısından da önemlidir.

Nöroleptikler MAO aktivitesini ne kadar sürede düşürebilirler? Bu soruya Meltzer'in verdiği cevap ortalama 25 gündür (8). De Lisi'nin cevabı ise, MAO aktivitesinde ortalama %23'lük bir azalma 4 aylık bir sürenin sonunda gerçekleşmektedir (22). Yine De Lisi'ye göre tedaviye cevap, düşük trombosit MAO aktivitesi ile korele gitmektedir. Bipolar hastalarda lityum tedavisine cevap, trombosit MAO aktivitesi aracılığı ile önceden görülebilmektedir. Benzer şekilde şizofrenler için de nöroleptik tedavisinin prediktörü trombosit MAO aktivitesi olabilir. Gerçekten de düşük trombosit MAO aktiviteli şizofrenler, nöroleptiklere daha güç cevap vermekte ve kronisite kazanmaya meyilli olmaktadırlar (23). Buna karşılık haloperidol metabolitlerinin trombosit MAO aktivitesindeki azalmaya katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (24). Bu yöndeki literatür de şizofren hastalarda düşük trombosit MAO aktivitesine sahip olmayla haloperidol kullanımının güçlü bir ilişki gösterdiğini ortaya koymaktadır (25).

Bütün bunlara bakarak MAO aktivitesindeki azalma (daha önce bahsedildiği gibi) serotonin, noradrenalin, triptamin, dimetil triptamin ve feniletilamin'in ortamda toplanmasına neden olarak hastalığın etyolojisinde şu ya da bu ölçüde etkili bir rol oynayabilir. Ancak şu nokta dikkate alındığında bu yaklaşımın her şeyin açıklayıcısı olamayacağı görülmektedir. Normal kişilere MAO inhibitörleri verildiğinde, bu kişilerde psikoz benzeri bir tablo ya hiç görülmemekte, ya da çok seyrek olarak ortaya çıkmaktadır. Öte yandan remisyondaki psikotik hastaların bazılarında MAO inhibitörlerinin verilmesi semptomlarda alevlenmelere neden olmaktadır. Bu ters bulgularla beraber araştırmacılar, düşük MAO aktivitesinin beynin normal gelişimi sırasında bazı bozulmalara neden olduğu ve bunun sonucunda (yıllar sonra) hastalık tablosunun ortaya çıktığı yönünde görüş belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, bu gün için düşük trombosit MAO aktivitesi şizofrenide genetik geçişi, tedaviye cevabı, klinik alt grupları, kronisite kazanmayı belirlemede ve paranoid alt tipi farklılaşmadan önce görmede yarar sağlar.

Kaynaklar

1. Friedhoff AJ, Park S, Schweitzer JW, Burdock EI, Armour M. Excretion of 3,4-dimethoxyphenethylamine (DMPEA) by acute schizophrenics and controls. Biol Psychiatry 1977;12:643-654
2. Murray RM, Oon MC, Rodnight R, Birley JL, Smith A. Increased excretion of dimethyltryptamine and certain features of psychosis: a possible association. Arch Gen Psychiatry 1979;36:644-649

3. Wyatt RJ, Potkin SG, Gillin JC ve ark. Enzimes involved in phenylethylamine and catecholamine metabolism in schizophrenics and controls. In: NA Lipton, A Di Mascio and KF Killam (eds) Psychopharmocology: A Generation of Diagnosis. Raven Press New York, 1978:1083-1095
4. Crow TJ, Baker HF, Cross AJ, Joseph MH, Lofthouse R, Longden A, Owen F, Riley GJ, Glover V, Killpack WS.Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia: post-mortem neurochemical findings. Br J Psychiatry 1979;134:249-256
5. Toru M, Nishikawa T, Mataga N, Takashima M. Dopamine metabolism increases in post-mortem schizophrenic basal ganglia. J Neural Transm 1982;54:181-191
6. Hartmann E, Keller-Teschke M. The psychological effects of dopamine-beta-hydroxylase inhibition in normal subjects. Biol Psychiatry 1979;14:455-462
7. Fujita K, Ito T, Maruta K, Teradaira R, Beppu H, Nakagami Y, Kato Y, Nagatsu T, Kato T. Serum dopamine-beta-hydroxylase in schizophrenic patients. J Neurochem 1978;30:1569-1572
8. Meltzer HY, Nasr SJ, Tong C. Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in schizophrenia. Biol Psychiatry 1980;15:781-788
9. Sarıoğlu Y, Kaya T. Şizofrenik hastalarda ve normal kontrollerde serum DBH aktiviteleri. Nöroleptik ilaçların serum DBH üzerine olan etkileri 1. Ulusal Klinik Psikofarmakoloji de yenilikler sempozyumu İstanbul 1991
10. Poitou P, Assicot M, Bohuon C. Soluble and membrane catechol-o-methyl transferases in red blood cells of schizophrenic patients. Biomedicine 1974;21:91-93
11. Matthysse S. Implications of catecholamine systems of the brain in schizophrenia. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1974;53:305-315
12. Groshong R, Baldessarini RJ, Gibson DA, Lipinski JF, Axelrod D, Pope A. Activities of types A and B MAO and catechol-o-methyltransferase in blood cells and skin fibroblasts of normal and chronic schizophrenic subjects. Arch Gen Psychiatry 1978;35:1198-1205
13. Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity.Am J Med Genet 1999;88:628-633
14. Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. Annu Rev Neurosci 1999;22:197-217
15. Kayaalp O. Antidepresan İlaçlar İçinde Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 3. Baskı Cilt 2. S. 1849. Ulucan matbaası, Ankara, 1985
16. Demisch L, von der Muhlen H, Bochnik HJ, Seiler N. Substrate-typic changes of platelet monoamine oxidase activity in sub-types of schizophrenia. Arch Psychiatr Nervenkr 1977;224:319-329
17. Robinson DS, Lovenberg W, Keiser H, Sjoerdsma A. Effects of drugs on human blood platelet and plasma amine oxidase activity in vitro and in vivo. Biochem Pharmacol 1968;17:109-119
18. Becker RE, Giambalvo C, Fox RA, Macho M. Endogenous inhibitors of monoamine oxidase present in human cerebrospinal fluid. Science 1983;221:476-478
19. Baron M, Levitt M, Perlman R. Low platelet monoamine oxidase activity: a possible biochemical correlate of borderline schizophrenia. Psychiatry Res 1980;3:329-335
20. Belmaker RH, Galon A, Perez L, Ebstein R. Platelet MAO in schizophrenics with and without family history of schizophrenia. Br J Psychiatry 1977;131:551-552

21. Potkin SG, Urbanchek MS, Kirch DG, Bunney WE Jr. Evaluation of optimal doses of a neuroleptic: preliminary results. Clin Neuropharmacol 1986;9 Suppl 4:437-439
22. DeLisi LE, Wise CD, Bridge TP, Rosenblatt JE, Wagner RL, Morihisa J, Karson C, Potkin SG, Wyatt RJ. A probable neuroleptic effect on platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenic patients. Psychiatry Res 1981;4:95-107
23. Gruen R, Baron M, Levitt M, Asnis L. Platelet MAO activity and schizophrenic prognosis. Am J Psychiatry 1982;139:240-241
24. Fang J, Yu PH, Gorrod JW, Boulton AA. Inhibition of monoamine oxidases by haloperidol and its metabolites: pharmacological implications for the chemotherapy of schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 1995;118:206-212
25. Meszaros Z, Borcsiczky D, Mate M, Tarcali J, Tekes K, Magyar K. MAO inhibitory side effects of neuroleptics and platelet serotonin content in schizophrenic patients. J Neural Transm Suppl 1998;52:79-85

Bölüm 13

DOPAMİN HİPOTEZİ

Doç. Dr. Servet EBRİNÇ, Doç. Dr. M.Emin CEYLAN

Son 40 yıl içinde dopamin (DA) hipotezi, şizofreninin en önemli araştırma konularından birisi olmuştur. Carlsson ve Lindquist (1963) nöroleptik verilen laboratuar hayvanlarında DA turnoverindeki artmayı bildirmişlerdir (1). Ardından, nöroleptiklerin klinik etkinliğinin DA D_2 reseptörlerinden radyoligandların yerinin alma yetileri ile paralel olduğu gösterilmiştir. Laboratuar hayvanlarındaki DA hiperaktivitesinin farmakolojik indüksiyonu, şizofren hastalarda görülen dikkat problemlerine benzer olduğu düşünülen davranışsal değişikliklere yol açmaktadır. Laboratuar araştırmalarının paralelliğinde klinisyenler amfetamin ve L-dopa gibi DA prekürsörü ilaçların verildiği hastalarda psikotik semptomların görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Bununla beraber, şizofrenili hasta beyninde DA düzeyinde veya DA turnoverinde gerçek bir artış gösterilememiştir ve ayrıca DA reseptör bağlamasındaki değişiklikler de tam bir süreklilik arz etmemektedir. Bazı çalışmalarda gerçekten azalmış bir DA turnoveri saptanmış olup, hipoaktif bir DA sisteminin rolü dikkati çekmeye başlamıştır. Bunun da ötesinde, DA agonistlerinin şizofren hastaların bir grubunda semptomların en azından bir bölümünü düzeltebildiği gösterilmiştir. Amfetaminin bazı şizofren hastalarda nöropsikolojik performansı düzelttiği bildirilmiştir. Sonuç olarak görünen şudur ki şizofrenide dopaminin rolü, bu nörotransmiterin düzeyindeki basit bir artma veya azalmasından daha fazla komplekstir (2).

Şizofrenide DA hipotezi, bugüne kadar şizofreniyle ilgili olarak ortaya atılmış, biyolojik alandaki en tutarlı hipotezdir. Hipotez temel olarak şizofrenide dopaminerjik (DAerjik) hiperaktivasyon bulunduğunu, bunun ortadan kaldırılması için de dopaminin etkili olduğu postsinaptik DA reseptörlerinin bloke edilmesi gerektiğini öngörür. Şizofrenide DA hipotezinin ortaya atılması, birbirini destekleyen bir kısım verilerin toplanması sonucunda gerçekleşmiştir. Bu veriler beyin omirilik sıvısı (BOS) metabolitlerinin araştırılmasından ve postmortem nörokimyasal ölçümlerden elde edilmiştir. Bunlar şöyle sıralanabilir: a) amfetamin gibi uyarıcı ve merkezi sinir sistemi (MSS)'nde DA aktivasyonuna neden olan bir ilacın normal kişilerde psikoz benzeri bir tablo ortaya çıkarması, b) amfetaminin psikotik hastalarda klinik tabloyu ağırlaştırması, c) rezerpin gibi DA aktivasyonunu azaltan ilaçların psikotik tabloyu hafifletmesi ve postsinaptik DA reseptör blokajına neden olan

nöroleptiklerin hastaları remisyona sokması, d) şizofrenlerde DA hiperaktivasyonunu telkin eder şekilde homovanilik asit (HVA) gibi DA metabolitlerinin BOS, kan, idrar ve postmortem olarak da beyinde normalden farklı düzeylerde bulunması.

Nöroleptiklerin etkisi. Nöroleptiklerin DA reseptör blokajı ile DAerjik sistemde hipoaktivasyon yaptığı, en basit şekliyle yarattıkları parkinsoniyen etkilerden anlaşılmaktadır. Çünkü Parkinson hastalarında DAerjik hipoaktivasyon olduğu kanıtlanmıştır ve hastalık belirtileri L-dopa gibi DAerjik ilaçlarla geçici olarak ortadan kalkmaktadır. Yine nöroleptikler, amfetamin ve apomorfin gibi DAerjik aktivasyonu arttırıcı ilaçların davranışsal etkilerini ortadan kaldırır. Nöroleptiklerin bu şekilde DAerjik hipoaktivasyon yaptığı kanıtlanmakla birlikte, bu bulgular hipoaktivasyonun postsinaptik reseptör blokajı üzerinden gerçekleştiğinin yeterli kanıtı olamaz. Çünkü hipoaktivasyon DA sentez ve/veya sekresyonunun azaltılması aracılığı ile de gerçekleşiyor olabilir.

Şimdi nöroleptiklerin etkisinin nasıl gerçekleştiğini irdeleyelim. Nöroleptikler DA turnoverini artırmaktadırlar. Turnover, bir maddenin biyokimyasal olarak yıkım ve sentez hızı veya oranı olarak bilinir. Metabolitlerin ana maddeye oranı o maddenin turnoverini verir. DA söz konusu olduğunda HVA/DA oranı, dopaminin turnoverini verir. Çünkü nöroleptiklerin kullanılmasıyla beraber HVA miktarında artışa rastlanmaktadır. Bu durum, nöroleptiklerce postsinaptik reseptör blokajına paralel olarak, organizmanın kompansatuvar bir çaba içinde DA sentezini ve buna bağlı olarak yıkımını artırmasına bağlanmıştır. Yani nöroleptiklerin HVA miktarını artırışı, onların yaptığı DA blokajına dolaylı bir kanıt olarak gösterilmiştir. Reseptör blokajına daha doğrudan bir delil de nöroleptiklerin in vitro olarak striatumda antipsikotik etki dozunda spiperidol (haloperidol anoloğu bir bütirofenon) bağlanmasını ortadan kaldırmalarıdır.

Nöroendokrin çalışmalar. Spiperidolün DA reseptörlerine bağlandığı bilinmektedir. O halde nöroleptikler, kendileri reseptöre bağlanabilmek için spiperidolü reseptörden sökerler. DA hipotezine bir başka destek "beynin penceresi" olarak isimlendirilen nöroendokrin çalışmalardan gelmiştir. Büyüme hormonu (Growth hormon:GH) ve prolaktin (PRL) sekresyonunun DA tarafından modüle edildiği bilinmektedir. İlaç kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında periferde GH ve PRL tayinleri DA hipotezini test etmek için kullanılmıştır.

Normal kişilerde DA agonisti apomorfin, GH sekresyonunu arttırmakta, PRL sekresyonunu ise azaltmaktadır. Nöroleptikler (atipik antipsikotiklerden sülpirid

ve klozapin dahil) ise apomorfinin bu etkilerini bloke etmektedir. O halde apomorfinle ilgili çalışmalar da DA hipotezini doğrulamaktadır.

Son zamanlarda, DA hipotezinin bütün şizofren olgular için değil, hastaların bir alt grubu için geçerli olduğu bildirilmektedir. Özellikle Crow'un Tip 1 ve 2 şizofreni alt gruplarını tanımlamasından sonra dikkati çeken bu yaklaşımda, nöroleptiklerin Tip 1 şizofrenlerde daha etkili olduğu ve bu alt grupta DA hiperaktivasyonunun bulunduğu, Tip 2 alt grubu hastalarda ise nöroleptiklerin belirtileri ağırlaştırdığı ve bunlarda DAerjik hiperaktivasyondan bahsedilemeyeceği iddia edilmiştir. Yakın geçmişte yapılan ve hala devam edegelen araştırmalarda DA aşırılığı hipotezinin en azından şizofren hastaların tümünü ya da altgrupların tümünü kapsamadığı saptanmış ve bunun yerine daha başka mekanizmaların hastalığın etyopatogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

BOS'ta HVA düzeyleri. Şizofrenide nörokimyasal patolojinin anlaşılmasında bir yöntem de BOS, kan ve idrarda DA metabolitlerinin tayinidir. Bu tayinler MSS'deki DA aktivitesi hakkında dolaylı bir fikir verir. İnsanda dopaminin ana metaboliti HVA'dır ve pek çok araştırıcı tarafından psikiyatrik bozuklukların etyopatojenezine dönük olarak çalışılmıştır. Bowers (1979) tarafından yapılan çalışmalarda BOS HVA düzeyleri şizofrenik hastalarda daha düşük olarak bulunmuştur (3). Bununla birlikte, şizofrenlerde BOS DA ve HVA düzeyleri, yapılan çalışmalardaki metodolojik problemler nedeniyle değişik değerlerde çıkabilmektedir. Widerlov (1988) tarafından yapılan bir çalışmada BOS DA ve HVA düzeyleri kontrol grubu ve şizofrenik hastalar arasında farklılık göstermemiştir. İlk çalışmalarda, probenesit uygulaması yapıldığında kontrol grubuna göre şizofrenlerde anlamlı oranda düşük HVA düzeylerine rastlanmıştır (4).

Probenesit uygulaması, daha çok BOS'ndaki monoamin metabolitlerinin tespiti için kullanılmıştır. Bu uygulamada probenesit 100 mg/kg dozda verilir ve HVA gibi asit metabolitlerin BOS'dan çıkışını bloke eder. Probenesit testinde uygulamadan sonra 10 saat boyunca BOS'daki HVA artışı tespit edilip ana madde olan dopamine oranlanır ve MSS'deki DA turnoveri bulunmuş olur. Ancak probenesit alanlarda görülen şiddetli bulantı ve kusma gibi yan etkiler nedeniyle, bu uygulama araştırıcılar tarafından pek kullanılmaz olmuştur. Probenesitin bu istenmeyen etkilerinden sakınmak için, yukarıda bildirilen dozu 10 saat gibi bir süreye bölerek vermek uygun olur. Öte yandan probenesit verildikten sonra, BOS HVA düzeyinde yaklaşık 10 katlık bir artış meydana gelir. Genellikle HVA konsantrasyonu ile probenesit düzeyleri arasında bir paralellik olduğu kabul edilmektedir.

HVA, dopaminin ekstrasellüler metabolitidir ve BOS’daki konsantrasyonu asıl olarak nükleus kaudatus başta olmak üzere nigrostriatum tarafından belirlenir. Çünkü nükleus kaudatusun başı lateral ventriküllere komşudur. DAerjik aktivasyonun ve DA reseptörlerinin yaygın olarak bulunduğu bölgeler nigrostriatumdan başka, özellikle ^{125}I-iodosülpirid çalışmalarında belirlendiği üzere sensorimotor korteks ve serebellar sahalar olarak gösterilmiştir. Ancak bu bölgelerin BOS'un içinde dolaştığı ventriküllerle komşuluğu bulunmamaktadır. O nedenle BOS HVA düzeyleri MSS'nin, dopaminden zengin bölgelerindeki DAerjik aktiviteyi doğrudan yansıtamayabilir. Ayrıca BOS'daki bir miktar HVA'nın medülla spinalis kaynaklı olduğu da düşünülmektedir. HVA belli ölçülerde koroid pleksus aracılığı ile BOS dışına kaçmaktadır. Bu kaçış yukarıda bahsedildiği şekilde probenesit ile bloke edilebilmektedir. HVA'nın BOS dışına çıkışı aktif transport ile gerçekleşmektedir. Serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA)’in de aynı transport mekanizmasıyla BOS dışına çıktığı, bu nedenle de BOS'daki HVA ve 5-HIAA arasında bir paralellik bulunduğu bildirilmiştir. Medulla spinalis içindeki BOS'un farklı seviyelerinde HVA konsantrasyonu farklılık gösterir. Bu farklılık özellikle uzun boylu kişilerde o kadar belirgindir ki L3-4, L4-5 düzeylerinden alınan BOS'da HVA konsantrasyonu farklı bulunur. Medülla spinalis ile lateral ventrikülden alınan BOS’da da ventriküller lehine bir fark vardır. O nedenle BOS HVA düzeylerini tayin edecek bir çalışma, bu sakıncaları dikkate almak durumundadır.

Nöroleptiklerin genel olarak HVA düzeylerini yükselttiği kabul edilir. Ancak bu etkiye karşı tolerans gelişmektedir. Yani kronik nöroleptik kullanımı ile beraber HVA normale dönmektedir. Nöroleptiklerin HVA üzerine olan etkileri ilk haftada belirgindir. Sonraki günlerde bu etki zayıflamaktadır.

Elektrofizyolojik çalışmalar da yukarıdaki bulguları destekler sonuç vermiştir. MSS'de DAerjik nöronlardan alınan tek ünit kayıtlarında, hem klasik hem de atipik nöroleptiklerin; kısa süreli kullanımlarının DAerjik nöronlarda spontan ateşlenmeyi arttırdığı, uzun süreli ilaç uygulamalarının ise ateşlenmeyi azalttığı bildirilmiştir. Ancak burada nörokimyasal ve elektrofizyolojik araştırmalar arasında bir çelişki olduğu görülmektedir. Uzun süreli nöroleptik ilaç uygulamaları kimyasal olarak HVA düzeylerini normale döndürürken, elektrofizyolojik olarak nöron ateşlenmesini normalin de altına indirmektedir.

Şizofren hastalar bir bütün olarak alındığında, BOS HVA düzeyleri klinik ile korele sonuçlar vermemektedir. Ancak bazı hastalarda alt gruplara ayrılmış halde böyle bir korelasyon alınabilir. Örneğin, zayıf premorbid uyum gösteren

ve ailesel yüklülüğü bulunan şizofrenlerde BOS HVA değerleri yüksek bulunmuştur. Düşük HVA düzeylerine ise zayıf prognozlu ve Schneider birinci sıra semptomlarını gösteren hastalarda rastlanmıştır. Bir çalışmada da pimozid tedavisine cevap veren hastaların BOS HVA değerleri yüksek bulunurken, bir diğer çalışmada ise nöroleptiklere karşı şiddetli parkinsoniyen yan etki gösteren hastalarda düşük HVA düzeyleri saptanmıştır.

Beyin morfolojik değişiklikleri ile HVA arasındaki bağlantı. Gerek manyetik rezonans görüntüleme (MRI), gerekse bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) çalışmalarında şizofrenlerin beyinlerinde ventriküler genişleme başta olmak üzere önemli değişiklikler olmaktadır. Bu morfolojik değişikliklerin BOS HVA değerlerinin tespiti gibi kimyasal çalışmalarla paralel yürütülmesi ilginç sonuçlar doğurabilir. Nitekim şizofrenlerde BOS HVA değerlerinin düşüklüğü ile kortikal atrofi ve ventriküler genişleme arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (5).

Şizofrenlerin kortikal atrofi ile birlikte niçin düşük BOS HVA değerleri gösterdikleri tartışma konusu olmuştur. Hayvan ve postmortem insan çalışmalarından edinilen bilgiye göre, BOS HVA değerleriyle kortikal HVA konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. O halde BOS HVA düşüklüğü kortikal HVA düşüklüğünün bir sonucu olmalıdır. Halbuki şizofrenlerin beyninde postmortem olarak yapılan çalışmalarda kortikal HVA'da bir azalma tespit edilememekte, hatta HVA'nın bir miktar arttığı gözlenmektedir. O halde kortikal nöron kaybı (DAerjik nöronların da kaybına neden olarak) BOS HVA'sındaki düşüklüğün nedeni değildir. Bunun başka bir nedeni olmalıdır. Bir başka çalışmadan alınan sonuç bu sorunun cevabını kolaylaştırmıştır.

Ventrikül genişlemesinin olduğu olgularda BOS 5-HIAA değerleri de düşmektedir. Bilindiği gibi ventrikül genişlemesi aslında BOS miktarının artması demektir. BOS'un artışı da dilüsyon etkisiyle HVA konsantrasyonunu düşürebilir. Ayrıca artmış BOS, normalde bütün metabolitler için var olan ve daha önce bahsedilmiş bulunan ventrikül/ lumbar gradienti de bozabilir. Sonuçta, ventrikül genişlemesi ile BOS HVA azalması arasındaki korelasyon bu iki faktörün neden-sonuç bağlantısından öteye geçemez. Yani BOS HVA düşüklüğünün bir nedeni de dilüsyon etkisidir.

Plazma HVA düzeyleri

BOS HVA çalışmalarının etik güçlüğü nedeniyle plazma HVA değerlendirmesi yapmak daha akla uygun gelmektedir. Ancak burada da plazma HVA düzeylerinin beyin HVA düzeyini ne oranda yansıttığı gibi bir soruyla

karşılaşılmaktadır. Bunun yanı sıra hastalara diyet kısıtlaması da yapmak gerekmektedir. Diyet kısıtlaması ile eksojen kaynaklı HVA minimumda tutulursa, plazma HVA'sının %50 oranında beyin kaynaklı olacağı kabul edilebilir. Kemirici hayvanlarda bu oranın %30-40 olduğu bilinmektedir. Plazmadaki HVA'nın beyin dışındaki periferik kaynakları ise sempatik sinir sistemi, adrenal medulla, karotid arter ve böbrektir. İlaçsız şizofren hastalardaki artmış plazma HVA konsantrasyonları periferal otonomik fonksiyondaki değişiklikleri yansıtıyor olabilir. Plazma HVA'sının periferik kaynaklarını azaltmak için "debrisoquin sülfat" kullanılabilir. Bu madde periferdeki monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe ederek (merkezi etkisi yoktur) plazma HVA'sının daha büyük oranlarda beyinden köken almasına neden olur. Şizofrenlerde plazma HVA'sını yüksek (6) ve düşük (7) bulan çalışmalar mevcuttur. Bu çelişkili sonuçlar hastaların semptomatoloji ve tedavi farklılığına bağlanmıştır. İkinci araştırmada, plazma HVA defisiti frontokortikal disfonksiyon ve "hipodopaminerji"ye bağlanmış olup, bu hastaların tedaviye dirençli bir grup olduğu ileri sürülmüştür. Bu hastalar negatif şizofren olgulardır. Plazma HVA düzeyleri semptomların ağırlığı ve nöroleptik tedaviye yanıt ile bağlantılı bulunmuştur. Plazma HVA düzeyleri renal klirensteki değişikliklerden de etkilenir.

Nöroleptiklerin plazma HVA'sı üzerine etkileri, BOS HVA'sı üzerine olandan farklı değildir (ilk günler DA turnoverindeki artışa bağlı olarak HVA'da artma, daha sonra gelişen toleransa sekonder olarak da HVA'da düşme). Nöroleptiklerin plazma HVA'sı üzerine olan bu etkisi, onların striatum başta olmak üzere subkortikal bölgelerde yarattığı DAerjik değişikliği hatırlatmaktadır. Kronik nöroleptik uygulamaları, subkortikal bölgelerde akut uygulama ile ortaya çıkan DA reseptör değişikliklerini ortadan kaldırmaktadır. Plazma ve nükleus kaudatus HVA konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmuştur (8). Bu bulgu, plazma HVA değerlerinin, striatum HVA düzeyi için bir gösterge olabileceğini düşündürür. O nedenle de şizofreni araştırmaları için güvenilir bir çalışma yöntemidir.

Bazı araştırmalar hastalığın kliniği ile plazma HVA düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Şizofreninin klinik şiddeti ile HVA düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardır (7). Ayrıca flufenazin tedavisinden sonraki HVA düzeyindeki azalmayla hastaların tedaviye verdiği cevap arasında da pozitif bir korelasyon bulunmuştur (9).

Davila da 1988'de, hastalık şiddeti ile plazma HVA düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulmuş ve plazma HVA düzeylerinde gerçekleşen düşüş

(nöroleptik etkisiyle) oranında hastaların tedaviye cevap verdiklerini bildirmiştir (10). Pickar'ın çalışmasının Davis ve Davila'nın çalışmalarına göre biraz daha farklı sonuçları vardır. Ancak Pickar'ın çalışmasında plazma HVA değerlerinin primer değil, flufenazin tedavisine sekonder olduğu hatırlanmalıdır. Flufenazin plazma HVA seviyelerindeki düşüşleri, yalnızca DA metabolizması üzerindeki etkileri aracılığı ile değil; HVA'nın beyinden kana geçişini bilinmeyen bir yolla engelleyerek de gerçekleştirmektedir. Yani Pickar'a göre flufenazin plazma HVA'sını iki yolla düşürür: a) klinik tabloyu düzeltmesine sekonder olarak, b) beyinden kana HVA geçişini engelleyerek. Bu çalışma sonuçları, topluca değerlendirildiğinde DA hipotezine ters değil; aksine belli ölçülerde ona destek veren bulgular olarak görünmektedirler.

Nöroleptiklerin plazma HVA düzeylerine etkisini araştıran Pickar (1986) bir başka çalışmada, tedaviyle birlikte remisyona giren şizofrenlerde ilaçlar kesildikten sonra, klinik tablo bozulmadan hemen önce, plazma HVA düzeylerinin yükselmeye başladığını tespit etmiştir. Bu durumda plazma HVA düzeylerinin yakın takibiyle rölapsın önceden görülebileceği düşünülebilir. Yalnız bu değerlendirme daha çok pozitif semptomlar için geçerlidir. Negatif semptomlar için böyle bir korelasyon bulunmamaktadır (11). Bu durumda Tip 1 şizofrenler için DA hipotezine dayalı nörokimyasal hipotez, Tip 2 şizofrenler içinse MSS'de dejeneratif değişiklikleri temel alan (subkortikal ve kortial atrofiyle belirgin) hipotez geçerlidir.

Postmortem beyin dokularında DA ile ilgili yapılan çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda artmış postmortem DA düzeyleri tespit edilmiştir. Bu artışlar özellikle nükleus akkümbenste ve anterior perforat bölgelerdedir. Postmortem DA reseptör bağlanma çalışmalarında da kaudat, putamen, nükleus akkümbenste DA D_2 reseptörlerinin sayısında bir artış saptanmıştır. Bu değişiklikler 20'nin üzerindeki çalışmada tespit edilmiş ve şizofrenide DAerjik disfonksiyonun temelinde DA reseptör anormalliği olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Kronik nöroleptik tedavisinin DA D_2 reseptörlerinin sayısında artış yaptığı bilinmesine rağmen, bazı çalışmalarda uzun bir süre ilaçsız kalan hastalarda da artmış D_2 reseptör bağlanması tespit edilmiştir (12).

Gerçekten, şizofrenide DA işlevindeki anormallikleri belgelemek güçtür. Şizofren hastaların postmortem beyinlerinde DA ve metobolitlerinin ölçümü birbiriyle tutarsız sonuçlar vermiştir. Zira, bu çalışmalarda deneklerin yaşlarının genelde 50 ve daha üstü yaş olması ve deneklerin ilaç kullanmış olmaları nedeniyle reseptör up-regülasyonu göstermeleri, elde edilen bulguların sağlıklı bir şekilde yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ilaç kullanan ve

kullanmayan şizofren hastalarda DA parametreleri in vivo olarak PET ve SPECT çalışmalarıyla da ölçülmeye çalışılmıştır (13,14).

Kortikal atrofi ve BOS HVA değerleri

Kortikal atrofili hastalarda DA metabolizmasının hem ekstranöronal hem de intranöronal olarak azaldığı tespit edilmiştir (15). Dopaminin ekstranöronal ve intranöronal metabolizasyonu farklı ürünler verir. İntranöronal yıkım asıl olarak mitokondri membranında lokalize MAO enzimi aracılığı ile gerçekleşir ve bu yıkımın sonunda deamine metabolitler açığa çıkar. Ekstranöronal yıkım ise sinaptik aralıkta aktivite gösteren kateşolamin-O-metil transferaz (COMT) enzimi aracılığı ile gerçekleştirilir. Bir miktar COMT'un aksoplazmada da bulunduğu gösterilmiştir. Ekstranöronal yıkım ürünleri ise O-metilli metabolitlerdir. O-metilli metabolitlerin (örnek:3-Metoksitiramin=MTA ve HVA) deamine metabolitlere (örnek:3,4 dihidroksifenilasetikasit=DOPAC) oranı, dopaminin ekstranöronal ya da intranöronal yıkımlarından hangisinin daha aktif olduğunu gösterir. Aynı çalışma bu hastalarda ekstranöronal yıkımın anlamsız olmakla birlikte bir ölçüde intranöronal yıkıma üstün geldiğini göstermiştir.

Bazı araştırmalar dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) başta olmak üzere kortekste belirgin bir DAerjik aktivasyon olduğuna işaret etmektedir (16). Kortikal atrofi öncelikle DLPFC'de nöron kaybını göstermekle beraber, aslında şizofreni patojenezinde önemi kanıtlanmış olan mezokortikal ve kortikostriatal yolaklardaki artmış hücre kaybı ile beraber, aynı bölgelerden sekrete olan DA miktarındaki azalmaya da işaret eder. Yani kortikal atrofi yalnızca korteksteki nöron kaybı demek değildir. Bununla beraber belki de primer olarak subkortikal nöron kaybı da söz konusudur. Bu yüzden daha önce belirtilmiş olan "BOS HVA'sını nigrostriatal HVA konsantrasyonu belirler" şeklindeki yargıya van Kammen'in bulguları ters değildir. van Kammen'in BOS HVA düzeyi azalmış ve korteks atrofisi gösteren şizofren olguları, muhtemelen kortikostriatal nöron kaybı da olan olgulardır. Kaldı ki Elsworth (1983) maymunlarda yaptığı çalışmada BOS HVA düzeylerinin kortikal HVA düzeyleri ile korele olduğunu göstermiştir (17). Ancak bunun ne ölçüde insanlara uyan bir bulgu olduğu tartışma götürür. Hemen bildirmek gerekir ki BOS HVA konsantrasyonunun azalması, her zaman azalmış DA konsantrasyonu demek değildir. Yalnızca DA turnoverinin azalmasına işaret etmektedir. Azalmış DA turnoveri de artmış DA konsantrasyonu ile birlikte bulunabilir. Fötal dönemde sıçanların telensefalonunda nörotoksin enjeksiyonuyla tahrip edilen kortikal nöronlar, postnatal dönemde azalmış HVA ve DOPAC ile artmış DA konsantrasyonuna neden olmaktadır (18).

Psikomotor retardasyon ve DAerjik aktivite. Deprese hastalarda azalmış psikomotor aktiviteye düşük HVA konsantrasyonlarının eşlik ettiği bildirilmiştir (19). Bu hastaların anne ve babalarında da motor retardasyonla birlikte, azalmış DA aktivitesine rastlanmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda, klinik tanı dikkate alınmaksızın yapılan semptom analizlerinde ise hastalar genellikle ajitasyonla beraber yüksek BOS HVA, psikomotor retardasyonla birlikte de düşük HVA değeri göstermişlerdir. Nasrallah psikomotor retardasyona kortikal atrofinin eşlik ettiğini bildirmişken (20); van Kammen kortikal atrofi olmaksızın BPRS (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği) ile değerlendirilen retardasyonun, DA aktivasyon düşüklüğü ile paralel gittiğini saptamıştır (21). Dolayısıyla düşük DAerjik aktivasyonun kortikal atrofi ile birlikte olabileceğini öngörebiliriz.

Apomorfine karşı GH cevabı ve DAerjik aktivite. Yukarıda bildirilen bulgularla birlikte klasik anlamda bir "DA hipotezi"nin bugün için bütün şizofren hastaları açıklamakta yetersiz kaldığı söylenebilir. Hem hasta hem de normal kişilerde beyin DA aktivasyonunun, hem kliniğe hem de beynin yapısal değişkenlerine göre değiştiği ve durum-bağlı olduğu fikri giderek taraftar toplamaktadır. Klinik olarak negatif semptomların varlığı, hastalık süresi, düşünce içeriği; yapısal olarak da kortikal ve subkortikal atrofinin varlığı ya da yokluğu gibi bir çok faktörün beyin DA aktivasyonunu etkilediği bilinmektedir. Bu bilgi, birkaç nöroendokrin çalışmayla da desteklenmiştir. Zelman (1985), apomorfin tarafından uyarılan GH sekresyonu ile BOS HVA'sı arasında negatif bir korelasyon bulmuştur (GH, DA tarafından stimüle edilir) (22). Bu bulgu, Bowers (1979)'ın azalmış BOS HVA düzeyleriyle, artmış DA reseptör aşırı duyarlılığının birlikte olduğu bulgusu ile uyumludur (3). Çünkü HVA düzeylerinin düşmesi DA reseptör aşırı duyarlılığı demek ise; bu aşırı duyarlı reseptörlerin apomorfince uyarılması sonunda, GH sekresyonu o oranda yüksek olur ve bu durum, apomorfine bağlı GH sekresyonu ile BOS HVA'sı arasında negatif korelasyon olarak yansır. GH'un sekresyonu durum-bağlıdır. Yani stres, obesite, uyku gibi faktörler sekresyonu değiştirirler. Bu durumda büyüme hormonu sekresyonuna negatif korelasyonla bağlılık gösteren BOS HVA düzeyleri de durum-bağlı demektir.

Şizofrenide DAerjik transmisyonun rolünü anlamada başka bir keşif ise kortikal ve striatal DA sistemleri arasındaki etkileşimin aydınlatılmasıdır. Striatal nöronlar üzerine kortikal DA sistemlerinin inhibitör bir regülasyonu bulunmuştur. Ratlarda prefrontal korteks (PFC) DA nöronları zedelendiğinde, striatumda artmış D_2 reseptör bağlama alanları ve artmış D_2 reseptör cevabı kadar DA ve onun metabolitlerinin düzeylerinde artma bulunmuştur (23-25).

Tersine, ratlarda DA agonisti apomorfinin injeksiyonu striatum ve prefrontal kortekste DA metabolitleri olan HVA ve DOPAC'ı azaltmıştır (26). Bu modelin, Pycock ve arkadaşları (23) tarafından önerilen bir modifikasyonunda PFC'deki DA boşaltılmasının striatal DA aktivitesine etkisi, özellikle strese sokulmuş hayvanlarda gösterilmiştir (27). Hayvanlar strese sokulduğunda gözlenen striatal DA aktivitesindeki artışlar; PFC DA sistemleri sağlam kalmış hayvanlarda, mezokortikal DA nöronları zedelenmiş hayvanlara göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu ise, PFC'de DA işlevi azaldığında, fizyolojik yüklenmelere (stres gibi) karşı striatal (mezolimbik) DA nöronlarının hassasiyetinin arttığını göstermektedir. Bu çalışmalar PFC'deki artmış DA işlevinin, özellikle strese cevapta striatal DA aktivitesini azaltırken; azalan PFC DA aktivitesinin ise striatal DA turnoverini, D_2 reseptör duyarlılığını ve D_2 reseptör işlevini arttırdığını göstermektedir. PFC'deki azalan aktivite, bireyi özellikle subkortikal DA aktivitesinde stres nedenli artmalara karşı duyarlı yapabilir.

Bazı araştırmacılar strese-duyarlı değişmeler açısından PFC'deki azalmış DA aktivitesi ile subkortikal DA aktivitesi arasında ilave bir link olduğunu ileri sürmüşlerdir. Subkortikal alanlarda dopaminin salınımının, birbirinden bağımsız iki mekanizmanın kontrolü altında olduğu varsayılmıştır: fazik ve tonik DA salınımı (28). Tonik DA aktivitesinin derecesini çevresel uyarana fazik cevabın büyüklüğü belirlerken, fazik DA salınımı davranışsal uyaranlarla (örn. stres gibi) ilişkili ortaya çıkar. Şizofren hastalarda azalmış prefrontal DA aktivitesinin, reseptör duyarlılığında kompensatuvar artışa yol açan ve strese cevapta fazik DA salınımına abartılmış cevaplarla sonuçlanan tonik DA salınımını azalttığı varsayılır. Subkortikal DA işlevi üzerine, PFC DA sistemlerinin regülatuvar etkisini gösteren bulgular; şizofrenideki ilgi odağını özgün olarak subkortikal DA sistemlerinden subkortikal ve kortikal DA sistemleri arasındaki etkileşime çekmiştir. Bu bulgular şizofrenide dopaminin rolü için önemli ipuçlarıdır. Sadece PFC'deki DA aktivitesinin artışının kullanılabilirliğini değil, aynı zamanda daha da önemlisi PFC'deki artmış DA aktivitesi; örneğin, psikozlardaki subkortikal DA aktivitesindeki artışları önlemede (stres-nedenli) bir aracı olarak kullanılabilir. Böylece de şizofrenide bakım tedavisi sağlanmış olacaktır (29).

Rosen (1984), paranoid ve ayrışmamış şizofrenlerde hastalığın alevlenmesi ile birlikte negatif belirtilerin de ağırlaştığını bildirmiştir (30). Gerçekte ağır klinik tablo gösteren şizofrenler, hem pozitif hem de negatif belirtileri daha şiddetli olarak taşımaktadırlar. Mackay (1980) "nükleer şizofreni" olgularında azalmış HVA ve artmış DA düzeyleri ile artmış DA reseptör aktivitesi ve kortikal atrofi bildirmiştir (31).

Nükleer şizofreni, klinisyenler arasında zaman zaman nozolojik bir tartışmaya yol açmıştır. Katatonik ve hebefrenik gruplara spesifik semptomlarından ötürü nükleer (çekirdek) şizofreni denilmesi uygun görülmüş ve bu iki hastalık alt grubunun sonunda bir kişilik dağılmasına yol açtığı iddia edilip, nükleer şizofreninin Kraepelinian şizofreni'ye denk düştüğü bildirilmiştir. Kötü prognoz gösteren hastalara "kronik şizofreni", "proçes şizofreni" terimleriyle beraber "nükleer şizofreni" terimini uygun bulanlar da olmuştur.

Kronik ve negatif şizofrenlerde DAerjik aktivite. Beyin DA aktivitesinin, şizofreninin kronisite kazanması ile birlikte düştüğü bildirilmektedir. Meltzer (1981), hastalık öyküsü 4 yılı aşmayan hastalarda DA aktivitesinin hala yüksek olduğunu, bunun da apomorfine karşı yüksek GH cevabı ile kendini gösterdiğini bildirmiştir (32). Mackay (1982), genç şizofren hastaların postmortem beyinlerinde DA aktivasyonunu yüksek bulmuştur (33). Van Kammen (1986)'ın, hastaların yaşı arttıkça DA utilizasyonun azaldığı şeklindeki bulgusu da Mackay'ı desteklemektedir (15). Böylece şizofrenide akut dönemlerde ve genç yaşta DAerjik aktivasyonun arttığı, fakat zamanla (4. yıldan sonra) bu aktivasyonun giderek düştüğü söylenebilir. Bu bulgu Crow'un "negatif şizofrenide DA hiperaktivasyonun bulunmadığı" şeklindeki yukardaki hipotezine de uygun düşmektedir. Çünkü klinik değerlendirmeler ışığında, şizofrenide kronik devrelerde negatif belirtiler daha çok öne çıkmaktadır (34).

BOS dihidroksifenil asetik asit (DOPAC) düzeyleri. İnsan BOS'unda DOPAC, esas olarak konjuge şekilde bulunur. Normal kişilerle afektif ve şizofren hastalar arasında BOS total, konjuge ve serbest DOPAC düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (35).

Van Kammen (1984) ise BT'de beyin atrofisi gösteren şizofrenlerin BOS'unda serbest değil ancak sülfatla konjuge DOPAC düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu bildirmiştir (21). İntranöronal [(DOPAC SO4 + DOPAC) / DASO4], ekstranöronal [HVA/DASO4] ve total DA utilizasyonunu hesaplayarak yapılan çalışmalarda, beyin atrofisi gösteren şizofren hastalarda intra, ekstra ve total DA turnoverinin azaldığı gösterilmiştir. İlave olarak intra ve ekstranöronal yıkım hızının kendi içinde oranlanmasıyla, arada anlamlı bir fark bulunamamıştır. Daha önce DA yıkımının ekstranöronal bölgede artmış olduğundan bahsedilmişti. Ancak hatırlanacağı üzere bu hastalarda kortikal atrofi söz konusu değildir. Noradrenalin (NA)'in son ürünlerinden olan metil hidroksifenil glikol (MHPG)'ün yıkım ürünü vanil mandelik asit (VMA) ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda ise akut şizofren hastalarda bu son ürünün normal kişilere göre anlamlı yükselme göstermediği, ancak remisyondaki şizofrenlere göre

daha bir farklılık gösterdiği bildirilmektedir (36). Bu farklılığın niteliği tam olarak belirlenememiştir.

BOS ve serum dopamin beta hidroksilaz düzeyleri. BOS'da, dopamin beta hidroksilaz (DBH: dopaminden NA meydana getiren enzim) aktivitesini ölçmek oldukça güç bir yöntemdir. Buna rağmen bu konuda çalışmalar yapılmıştır. BOS DBH aktivitesi nükleer şizofrenlere göre reaktif şizofrenlerde belirgin biçimde azalmıştır (37). Pimozid tedavisiyle remisyona giren şizofrenlerin, remisyona girmeyen hastalara göre daha düşük DBH seviyeleri gösterdikleri bildirilmiştir (38). Öte yandan, psikotik hastalarda serum DBH aktivitesi üzerine yapılan çalışmalardan 4'ü düşük, 1'i yüksek ve 6'sı da normal düzey göstermiştir. BOS değerleri MSS'deki DBH düzeyini yansıtır. BOS'dan farklı olarak, serum DBH düzeyleri periferik sempatik aktivitenin bir göstergesidir.

Wise ve Stein'in hipotezine göre, şizofrenlerde hipoaktif bir noradrenerjik (NAerjik) sistem mevcuttur (Postmortem beyin DBH aktivitesinin şizofrenlerde düştüğü bulgusuna dayanarak) (39). MSS'deki düşük NAerjik aktivitenin, periferdeki düşük NAerjik aktivite ile birlikte bulunması pek olasıdır. Çünkü her iki kompartmandaki NAerjik aktivite otozomal resesif geçiş gösteren tek bir gen tarafından kontrol edilmektedir (40). Şizofrenlerdeki serum DBH azalması yalnızca nöroleptik etkisine bağlı değildir. Nöroleptikler şizofrenideki primer patolojiye bağlı olarak gelişen DBH düşüklüğünü, anlamlılık oluşturmayacak kadar daha küçük oranlarda arttırırlar. Bu etkinin antikolinerjik mekanizmalara bağlı olduğu ileri sürülmüştür (41).

Şizofrenlerde, tirozin hidroksilaz (TH)'ın normallerden farklı olmadığı görülmüştür. Feniletilemin (PEA) düzeyleri de hasta ve kontrollerde farklı bulunmamıştır. Ayrıca iyi intramorbid uyumu bulunmayan, erken başlayan ve halüsinasyonların ön planda bulunmadığı klinik tablolarda yüksek c-AMP düzeyleri saptanmıştır. Öte yandan geniş ventriküllü ve geç diskinezili şizofrenler ise düşük c-AMP düzeyi göstermişlerdir. Ayrıca nöroleptiklerin de c-AMP düzeyinde düşmeye neden oldukları bildirilmiştir.

Striatum DA reseptörleri

DA hipotezini yeniden gözden geçirmemizi sağlayacak şekilde, şizofrenide artmış DA reseptörlerinden ilk bahsedenler Muller and Seeman (1977) olmuştur (42). Radyoligand çalışmalarında (trityum işaretli spiperon ve haloperidol kullanarak) nükleus kaudatus, nükleus akkümbens ve putamende hastalığın primer patolojisi olarak D_2 reseptörlerinin sayısındaki artıştan bahsedilmiştir.

Postmortem şizofren beyinlerinde de DA hipotezini destekler bağlamda D_2-benzeri reseptörlerin yoğunluğunda artma saptanmıştır (43,44). Bu çalışmalardaki asıl problem, her zaman karşılaşıldığı üzere reseptör sayısındaki artışın hastalığa bağlı primer bir patoloji mi, yoksa uygulanan antipsikotik tedaviye sekonder mi olduğudur. Crow (1980), tedavi görmemiş az sayıdaki şizofrende D_2 reseptörü sayısında artma bildirmiştir (34). Bu yönde sonraki yıllarda yapılan benzer çalışmalarda da D_2-benzeri reseptörlerin dansitesi daha yüksek bulunurken (44-46); bazı çalışmalarda ise D_2 reseptörlerindeki artış kronik nöroleptik uygulamasına bağlanmıştır (47). Bu problemin çözümü için yapılmış araştırmalar da -sözgelimi nöroleptik kullandığı halde şizofren olmayanlarda yapılan çalışmalar- çözüm için yetersiz kalmıştır. Son yıllarda yapılan birkaç deneysel proje şizofrenide D_2 benzeri reseptörlerin dansitesindeki artıştan sorumlu tutulan özel DA reseptörlerini tanımlamaya yöneliktir. En son çalışmalar, bu artışın D_2 reseptörlerden ziyade D_3 veya D_4 reseptörlerinden dolayı olduğu fikrini destekler görünmektedir (44,48).

Tartışma, pozitron emisyon tomografi (PET) uygulamalarında da sürmüştür. PET son yıllarda psikiyatride giderek ağırlık kazanmış; kan akımı, enerji metabolizması ve radyoligand kullanımı ile nörotransmiter reseptörlerini belirlemede kendine önemli bir yer açmıştır. PET çalışmalarının yukarıda bahsedilen sorunda doyurucu sonuçlara ulaştığı söylenemez. Bir çalışmada ilaç kullanmayan şizofrenlerde reseptör dansitesinde artış olduğu bildirilmiştir (46). Ancak çok daha gelişmiş yöntemlerle yapılan başka bir çalışmada ise hastaneye ilk kez yatan genç hastaların bu artışı göstermedikleri saptanmıştır (49). Gama-emisyon tekniğiyle ve ^{77}Br-bromospiperon kullanarak yapılmış bir çalışmada da en az 6 aylık bir süre ilaç kullanmamış şizofrenlerde, %11 gibi küçük fakat anlamlı bir oranda striatal D_2 reseptör artışı tespit edilmiştir (50). Bununla beraber, bu çalışmaların sonucundaki genel kanı D_2 reseptör artışının hastalığın primer patolojisi olmadığı yönündedir.

Şizofrenideki D_2 reseptör çalışmalarında ilginç ve farklı sonuçlar alınmıştır. Çalışmalardan birinde 70 hastadan postmortem olarak alınan striatal dokularda DA reseptör dansitesinin bimodal bir dağılım gösterdiği; bir grup hastanın yüksek, bir grup hastanın da normal reseptör dağılımına sahip oldukları ve ilk grubun nöroleptik tedavisine iyi cevap verenler olduğu bildirilmiştir (51). Başka bir çalışmada ise reseptör dağılımının asimetrik olduğu ve şizofrenlerin sağ putameninde sola göre %19 oranında yüksek reseptör dansitesi görüldüğü bildirilmiştir. Bu sonuç başka araştırmalarca da desteklenmiş ve Bracha (1987)'nın şizofrenlerin kontrollere göre sağ striatal DAerjik aktivasyonunda artma ve sol taraftan dönme (hastaya geriye dönmesi söylendiğinde soldan

dönmek istemesi) eğilimini içeren bulgularıyla uyumlu bulunmuştur (52).

İlaç kullanmayan şizofren hastalarla yapılan PET çalışmalarında işaretlenmiş DA ve L-DOPA miktarlarında artış bulunmuştur (53,54). İn vivo olarak bazal ganglionlarda DA salınımını ölçmek için amfetamin yüklenmesi sonrası, SPECT ve PET çalışmaları yapıldığında; yine ilaç kullanmayan şizofren hastalarda DA salınımının yaş eşleştirmeli kontrollere göre anlamlı düzeyde arttığı ve bu yükselmenin pozitif psikotik semptomların çıkışıyla korele olduğu saptanmıştır (55-57).

Son çalışmalar hem DA hem de DA reseptörlerinin beynin tüm bölgelerinde artmadığını göstermektedir. Gerçekte onlar beynin bazı bölgelerinde anlamlı düzeyde azalmaktadırlar. D_2 benzeri reseptörler artmış konsantrasyon paterni gösterirken, beynin bazı bölgelerinde D_1 benzeri reseptörler azalmış görünmektedir. PET çalışmaları prefrontal kortekste D_1-benzeri reseptörlerin azalmış düzeylerini göstermektedir. Bu durumun, şizofreninin bazı kognitif defisitlerini açıklayabileceği ve negatif semptomlardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (58). Somatik tedaviler şizofrenide DAerjik aktivitenin varlığını teyid etmektedir. Tipik antipsikotikler, striatal D_2 benzeri reseptörlere afiniteleri nedeniyle davranışsal ve nörokimyasal değişiklikler ortaya çıkartırlar (59). Uzun bir süredir pek çok insan şizofreni semptomlarının DA hiperaktivitesine bağlı ortaya çıktığı inancındadırlar. Bununla beraber bu fikir atipik antipsikotik ilaçlar devreye gireli şüphe getirmeye başlamıştır. Bu ilaçlar striatal D_2 benzeri reseptörlere daha az afinite duyarlarken; antipsikotik etkileri tipiklere ya eşdeğerdir ya da daha fazladır (60).

Beyindeki nörotransmiterler arasındaki yakın etkileşme açısından DA, tartışılmaz bir şekilde şizofrenide disfonksiyonu gösterilen tek nörotransmitterdir. Halihazırda gösterildiği gibi DA fonksiyonundaki değişme başka yerdeki sapmalara sekonder olabilir. Şizofrenide NA, serotonin, asetilkolin, glutamat ve GABA (gamma amino bütirik asit) gibi diğer birkaç nörotransmiteri çalışmak da bu nedenle iyidir. Bu nörotransmitterleri beyinde dopaminden ayrı olarak çalışmak oldukça güçtür (57).

Limbik sistem DA aktivitesi

Ventral tegmental alan (VTA)'dan inervasyon alan medial temporal lobun limbik yapılarından birisi amigdal ve özellikle onun santral çekirdeğidir. Pek az nörokimyasal çalışma amigdal üzerinde yoğunlaşmıştır. İlki, postmortem olarak şizofrenlerde artmış DA konsantrasyonunu tespit eden çalışmadır (61). Bu artış

sol hemisfer bulgusudur ve nükleus kaudatus gibi diğer bölgelerde saptanmamıştır. Bu asimetrik DA artışı bulgusu, 19 hastadan oluşan bir başka seri tarafından teyit edilmiştir ve Reynolds (1987)'un sol amigdalde tespit ettiği HVA artışı ile de uyumludur (62). Diğer nörotransmiterler (serotonin, asetilkolin, noradrenalin ve GABA) bu bölgede böyle bir asimetri göstermemişlerdir. Ancak bu bulgunun da bir nöroleptik etkisi olduğu düşünülebilir. Çünkü beyin ilaçlara karşı da farmakolojik bir lateralizasyona sahiptir (63).

Amigdal DA aktivasyonunu kontrol eden başka bir nöronal sistemin (burada özellikle amigdale yoğun inervasyonu olan temporal lob akla gelmektedir) tek taraflı atrofisi de bu tür bir nörokimyasal asimetriye neden olabilir. Öyleyse burada sorun, temporal lob ve limbik bölgelerde böyle bir patolojinin şizofreniye eşlik edip etmediğidir.

Limbik nöropatolojiye işeret eder şekilde, postmortem olarak şizofrenlerin beyninde temporal lob atrofisi gösterilmiştir. Nöroleptik almayan hastaların değişik limbik yapılarında küçülme olduğu, parahipokampal girusun inceldiği, entorinal kortekste nöron sayısının azaldığı, nöron gruplarının dezorganize olduğu, singulat kortekste katmanlara özgü nöron kaybı bulunduğu gösterilmiştir. Crow (1989) bir çalışmasında sol hemisferdeki parahipokampal girusun daha ince ve lateral ventrikül temporal boynuzunun yine aynı tarafta daha geniş olduğunu saptamıştır (64). Çok sayıdaki MRI çalışması şizofren hastaların temporal loplarındaki (daha sıklıkla solda daha belirgin) anormallikleri göstermektedir. İlk episodda temporal lop volümünde %10 azalma veya temporal lop gri maddesinde %20 azalma bildirilmiştir. İlginç bir şekilde, şizofrenide temporal korteksin anormallikleri işitsel halüsinasyonlar ve düşünce bozukluğu gibi özel pozitif semptomlarla ilişkili bulunmuştur (29).

GABA ve CCK aktivitesi

Şizofrenlerde diğer limbik sistem nörotransmiterlerinde de patoloji gözlenir. Memeli beynindeki tüm sinaptik aralıkların yaklaşık yarısında, majör inhibitör nörotransmiter GABA rol alır. GABA, DA ile karşılıklı bir ilişki içindedir ve korteksteki internöronların büyük kısmında yer alır.

GABA'nın Huntington koresinde, striatonigral yolaklarda eksildiği gösterilmiştir. GABA azalmasının şizofrenide etyolojik bir faktör olarak rol oynadığı bildirilmiştir (65). Bu, GABA'nın DA üzerindeki inhibitör etkisi (en azından bazal gangliyonlarda) hatırlanırsa beklenen bir sonuçtur (Şizofrenideki

DA hiperaktivasyonu nedeniyle). Ancak şizofrenilerdeki postmortem çalışmalar GABA hipotezini desteklememektedir. Yine şizofrenlerdeki GABA sentezleyen enzim olan glutamat dekarboksilazın düşük aktivitesi de (postmortem bir araştırmadır) şizofrenideki nörokimyasal anormalliğe değil, ölüm anındaki agoniye bağlanmıştır (66). Ancak şizofrenideki limbik bölge nöron kaybı hatırlandığında, bu kaybın diğer nörotransmiter sistemleriyle beraber GABA'da da defisite neden olması mümkün görünmektedir.

Negatif şizofrenlerde nöropeptidlerden kolesistokinin (CCK)'in özellikle hipokampus ve amigdal'de azaldığı bildirilmiştir. Bir başka araştırmada da şizofrenlerde yine hipokampüste CCK bağlayan reseptörlerin azaldığı bulunmuştur (67).

Şizofrenlerde CCK çalışmalarının sonuçları ilginçtir. Bu peptidin özellikle limbik bölgelerde DA ile yanyana bulunduğuna ilişkin deliller vardır (68). Ancak şizofrenlerde bu iki transmitterin (CCK ve DA) birbirine ters yönde (ilkinin azalması, ikincinin artması) değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Halbuki eş-lokalizasyon nedeniyle şizofrenide DA artışı söz konusuysa, onunla birlikte CCK'nın da artmış olması gerekir. Ancak ilgili çalışmaların sonuçları bunu desteklememektedir. Bu soruna Somogyi ve ark. (1984)'nın çalışmasıyla çözüm getirilmiştir (69). Somogyi kedi korteksinde yaptığı çalışmada, CCK'nın GABAerjik nöronlarda da bulunduğunu göstermiştir. Şizofrenideki GABA azalma hipotezinden yola çıkarak onunla kotransmiter durumunda bulunan CCK'nın da adı geçen hastalarda azalması akla yakın gelmektedir. Öte yandan CCK'nın DA üzerinde inhibitör bir etkisi bulunduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda CCK'nın intraserebral enjeksiyonu, nöroleptiklerin etkilerini taklit eden davranışsal etkiler göstermektedir. CCK'nın bu etkisi, muhtemelen nöroleptiklerin DA reseptör blokajına benzer şekilde DAerjik aktivasyonu inhibisyonundan kaynaklanır (70). Bu noktadan hareketle CCK'yı taşıyan nöronlardaki kaybın, limbik DAerjik aktivasyonu artırarak (disinhibisyon nedeniyle) şizofreni etyolojisinde bir rol oynayabileceği düşünülebilir. Şizofreni tedavisinde CCK ile ilgili peptidlerin kullanıldığı ve kısmen pozitif sonuçların alındığı bildirilmiştir (71).

Bu başlık altında değinilecek son nörotransmiter glutamattır. Şizofrenide sol hemisfer hipokampusunda glutamat reseptörlerinin kainik asite duyarlı alt grubunda bir bağlanma defekti olduğu bildirilmiştir (72). Bu bulgu postsinaptik nöron kaybına bağlanarak oldukça basit biçimde açıklanabilir ve bu açıklama, Kim (1980) tarafından ortaya atılmış olan, şizofreninin "glutamat hipotezi"ne de uygun düşer (73).

Glutamat (glutamik asit). 1960'lı yıllarda MSS'de ana eksitatör nörotranmiterlerden birisi olduğu anlaşılmıştır. Glukoz ve glutaminin her ikisi de gulatamatın prekürsörleridir. Glutamat sentezini glutaminaz gerçekleştirir. Sekresyonu kalsiyuma bağlı olarak gerçekleşir. Kan basıncında yükselme, nabızda hızlanma, kan şekerinde yükselme yaratır. Nöronların ateşlenme hızını arttırır. Bu etkisi 3-4 saniyeden daha uzun sürmez. Kortikal nöronların subkortikal DA aktivitesini değiştirme yetisi muhtemelen glutamat projeksiyonlarına bağlıdır. Çünkü glutamat serebral korteksteki dominant nörotransmiterdir. Sentetik glutamat analogları olan NMDA, quisqualate ve kainat kullanılarak 3 önemli glutamat reseptörü tanımlanmıştır. Şizofrenide anormal glutamat transmisyonundan şüphelenilmektedir. Glutamat normalde striatumda inhibitör nörotransmitter olan GABA'yı stimüle eder; DA ise GABA salınımını inhibe eder. Davranışsal etkiler, kortikostriatal glutamat aktivitesindeki azalma veya artmış mezostriatal DA aktivitesi tarafından oluşturulur (74). Ayrıca ventral tegmental nöronların normal fazik depolarizasyonunun NMDA reseptör etkilerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Şizofrenide glutamaterjik sistemin disfonksiyonu, psikozun fensiklidin modeli ile ortaya konabilir. Şizofrenik hastaların BOS'undaki azalmış glutamat konsantrasyonu pek çok araştırıcı tarafından tespit edilmiştir. Toru ve ark. (1988) değişik beyin bölgelerini değerlendirmiş ve şizofren hastaların angular girusunda daha düşük glutamat konsantrasyonu saptamışlardır (75).

Beyinde dopaminerjik ve glutamaterjik sistemler arasında oldukça karmaşık karşılıklı aktarımlar vardır. Hipokampüsteki glutamat reseptör ligand bağlanmasındaki azalmasının, bu bölgedeki hücre azalmasına ya da anormal hücresel gelişime bağlı olabileceği düşünülmektedir. Harrison ve ark. (1991) şizofren hastaların postmortem beyin dokularında yaptıkları bir çalışmada hipokampüsün CA3 bölgesindeki NMDA reseptörleri için mesajcı RNA'daki azalmayı saptamışlardır (76).

Frontal korteks'te DA aktivasyonu

Şizofrenide ilgili bölümlerde bahsedildiği üzere BT ve PET çalışmalarında frontal korteks disfonksiyonu olduğu görülür. Özellikle PET ile ilgili çalışmalarda enerji metabolizması ve kan akımı düşüklüğünün işaret ettiği, daha çok negatif belirtilerle korele "şizofreni hipofrontalitesi" hipotezi ilgi uyandırmıştır. Bu hipotez nöropsikolojik, davranışsal ve nörokimyasal bulgularla da desteklenmiş olmakla beraber; Weinberger tarafından frontal disfonksiyonun primer değil, şizofrenideki temporolimbik patolojiye sekonder olduğu iddia edilmiştir.

Frontal korteksle ilgili nörokimyasal çalışmalar, bir bölümüyle DA hipotezine destek veren sonuçlar çıkartmıştır. Bu bölgenin DAerjik nöronları ilginç özelliklere sahiptir. Öncelikle bu bölge diğer neokorteks sahalarına göre fazla DAerjik inervasyona sahiptir. Ancak bu inervasyon yaygın olmakla birlikte çok yoğun değildir. İkinci olarak buradaki presinaptik DAerjik nöronlar otoreseptör taşımazlar ve bu nedenle de bunlar üzerinde “feedback” inhibisyon gerçekleştirmek kolay değildir. Bu son nokta önemlidir. Çünkü nöroleptiklerin kronik uygulanmasında, ilaçlara karşı beynin diğer bölgelerinde otoreseptörler aracılığı ile tolerans gelişip etki zayıflarken, frontal kortekste etkinlikte azalma olmamaktadır. Yani kronik nöroleptik uygulamasına, tek değilse bile en çok cevap veren bölge frontal kortekstir.

Otoreseptörler, presinaptik yerleşim gösteren ve nöronun sinaptik aralığa dökülen kendi transmitteri tarafından uyarılarak daha fazla sekresyonu durduran reseptörlere verilen isimdir. D_2 reseptörleri nigrastriatal ve mezolimbik DAerjik yolaklarda (frontal korteksde değil) otoreseptör olarak yer alır. Kronik nöroleptik uygulaması ile birlikte postsinaptik D_2’lere ek olarak bu bölgedeki otoreseptör durumundaki D_2’ler de nöroleptiklerce bloke edilirler. Bunun sonucunda sinaptik aralığa dökülen DA, otoreseptörlerini uyaramadığı için de sekresyonu inhibe edecek mekanizma ortadan kalkmıştır. Postsinaptik D_2’lerin blokajını kompanse etmek için zaten artmış bulunan DA sentez ve sekresyonu, bu kez de otoreseptör blokajı nedeniyle bir kat daha artar ve postsinaptik D_2’lere bağlanmak üzere nöroleptiklerle yarışı hızlandırır. Bu durum nöroleptiklere toleransın gelişmesi olarak adlandırılır ve aynı etkinin elde edilmesi için dozun arttırılmasını gerekli kılar.

Öte yandan frontal korteks DAerjik aktivasyonunun subkortikal DAerjik aktivite üzerinde tonik bir inhibisyon kurduğu düşünülmektedir. Bu etki, nöronal hasar yaratmakta kullanılan 6-hidroksidopaminin, sıçan frontal korteksine enjeksiyonu ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu enjeksiyonun sonunda subkortikal bölgede DAerjik hiperaktivasyon meydana gelmiştir. Pycock (1980) bu yöntemle frontal korteks lezyonunun striatal ve limbik DA metabolizmasını ve reseptör dansitesini artırdığını göstermiştir (23). Yani frontal korteksten subkortikal DA sahalarına giden “negatif feed-back” etkili bir yolak mevcut olmalıdır. Ancak bu kortikolimbik yolak henüz anatomik olarak gösterilememiştir. Öyleyse BT ve PET çalışmalarında bildirilen frontal disfonksiyonun, frontal kortekste yarattığı DAerjik nöron hasarı nedeniyle subkortikal bölgede DAerjik hiperaktivasyonun meydana gelmesi mümkündür. Buraya kadar söylenen DA hipotezinin lehinedir. Ancak subkortikal bölgelerdeki DAerjik hiperaktivasyonun hastalığa bağlı primer proçes değil,

nöroleptik uygulamasına sekonder olduğunu bildiren çalışmaların varlığını hatırlamakta yarar vardır. Ayrıca şizofren hastalarda, frontal kortekste DAerjik hipoaktivasyon lehine bulgu yoktur; ama tersi yönde, yani artmış HVA konsantrasyonu ve DA turnoveri lehine bulgu mecuttur (8). O nedenle bu değerlendirme biraz ihtiyatla karşılanmalıdır.

Şizofrenide korteks ve dopaminin bütünleştirici rolü

DA salınımının regülasyonu, şizofren hastalarda hem azalmış, hem de artmış DA aktivitesi ölçümlerinin her ikisiyle de ilişkili gözlemlerin en azından bir kısmından sorumludur. Gerçekten de araştırmacılar striatal bölgedeki DA salınımının iki farklı mekanizma aracılığı ile ortaya çıktığını varsayarlar (28): DAerjik nöron ateşlenmesine bağlı fazik bir DA salınımı ve bu bölgeye gelen glutamerjik girdiler tarafından regüle edilen bazal tonik bir DA salınımı. Bazı yazarlar subkortikal DA sistemlerinin aktivitesinin hipofrontalite (77) veya hipokampal defisitler (78,79) tarafından etkilenebileceğini düşünmüşlerdir. Böylece prefrontal ya da hipokampal bozukluklardan biri nedeniyle, nükleus akkümbense glutamaterjik girdilerdeki bir azalma tonik DA salınımında bir azalma ile sonlanabilir. Bu ise fazik DA salınımını regüle eden DA otoreseptörlerinin aktivasyonunu azaltabilir (28,80). Bu nedenle, kortikal defisitin bir sonucu olarak bazal ekstrasellüler DA düzeyinin azalması; presinaptik DA otoreseptörlerince DA salınımının inhibisyonunda bir düşmeye neden olabilir. Aksiyon potansiyelleri nöron terminaline eriştiğinde, bu lokal otoregülatuvar süpresif mekanizmanın yokluğu nedeniyle fazik olarak salınan DA miktarı artacaktır. Böylece tonik DA aktivitesindeki azalma, uyarılmaya bağlı DA salınımında bir artma ile birlikte olacaktır.

Nükleus akkümbens içinde DA tarafından sarfedilen aksiyonun çeşitli düzeyleri birkaç kademede analiz edilebilir. Her nekadar nükleus akkümbensteki bu aksiyonlar oldukça kapsamlı çalışılmışsa da bu sistemlerdeki dopamin aksiyonunun tüm doğası henüz tamamen anlaşılamamıştır. Toplanan veriler bazen çelişkili görünebilir, bununla beraber bu veriler dopamine net bir eksitatör veya inhibitör rolü tahsis etme çabalarına karşı olmasının yanında; dopaminin etkisi dikkate alındığında nükleus akkümbens içindeki bilgi akışına uygunluk gösterirler.

Birincisi, DA agonistlerinin prefrontal kortikal (81) ve hipokampal (82,83) kaynaklı girdilere nükleus akkümbens nöronlarının sinaptik cevaplarını azalttıkları gösterilmiştir. D_2 agonistleri nükleus akkümbens nöronlarına PFC'nin girdilerinin sinaptik cevaplarını azaltabilir. Gerçekten bu sistem yeterli

bir şekilde D_{2A}'ya duyarlıdır ve bu nedenle de in vitro olarak bu nörotransmitterin ekstrasellüler tonik düzeyleri, PFC girdisini zayıflatmaya yeterlidir (81). Bu aksiyonların farmakolojisi, klasik D_1 etkilerinden farklı olarak ortaya çıkabilir, zira adenil siklaz aktivasyonunu kapsamaz (84). İkincisi, DA agonistleri post-sinaptik alanlarda diken boşalımını uyandırmaya gerekli olan olağan intrasellüler zerk edilme amplitüdünü yansıttıkları kadar, akkümbens nükleusun hücre eksitabilitesini de azaltırlar (85). Bu etki D_1 ve D_2 reseptörlerinin eş zamanlı aktivasyonunu gerektirir. Üçüncüsü, DA reseptörlerinin aktivasyonu eksitatör girdilerin dağılımını ve belki de sinaptik kavşak yarığı geçirgenliğinin modülasyonu yoluyla hücre aktivasyonunun senkronizasyonunu etkiler. Akkümbens ve kaudat-putamende D_1 reseptör aktivasyonu sinaptik yarık permeabilitesini azaltır, halbuki akkümbenste daha duyarlı D_2 reseptörlerinin aktivasyonu sinaptik yarık permeabilitesinde bir artış yapar (86).

İlaveten, hipoaktif bir DA sistemi şizofrenide psikomotor yoksulluk ile birliktedir. DA turnoverindeki azalma, belirgin bir defisit sendromuna sahip olan şizofrenili hastalarda daha belirgindir. Bundan dolayı DA agonistlerinin, özellikle pozitif semptomları antipsikotik ilaçlarla stabilize edilen hastalar başta olmak üzere, şizofren hastaların bir kısmında negatif semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir (87). Bu bulgular PFC içine, normal fonksiyonunu bozduğu varsayılan DA antagonistlerinin infüzyonunu gösteren ve negatif semptomların ortaya çıkışında rolü olan DLPFC'de olası bir DA eksikliğini telkin eden çalışmalarla uyumludur (88). İlginçtir ki DLPFC, primer projeksiyonlarını en yoğun olarak limbik sisteme değil kaudat nükleusa gönderir. Kaudat nükleus primer olarak sensorimotor integrasyon ve motor planlama gibi motor fonksiyonları kapsar. Bu görüş ise negatif semptomların, aksiyonların planlanması veya içsel üretimindeki defisitlerden doğuyor olduğu şeklinde yorumlayan Liddle'in önerisi ile uyumludur (89). Bu açıdan, defisit semptomları primer olarak limbik sistemin tutulumundan ziyade, ekstrapiramidal bir fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak beklenebilir.

Hipofrontalitenin önemi, striatumun motor planlama ve iradeyi kapsayan primer olarak integratif bölgelerinde tonik, glutamat-bağımlı DA salınımında bir azalma olmasıdır. Bir sonuç olarak, striatal nöronlar aşırı planlanmış davranışın kortikal kontrolünü önleyebilen ve sistemi hayli sebatkar bir duruma kilitleyebilen korteksten daha az sayıda eksitator dürtüler alacaktır. İlaveten, akkümbens nöronlarının kortikal aktivasyonunun azalması, DLPFC'ye projekte olan mediodorsal nöronları inhibe eden ventral pallidal hücrelerin inhibisyonunda azalma ile sonuçlanacaktır. Sonuçta hipofrontalitenin devam

etmesi demek olan PFC inhibisyonunun kendi kendini sürdürmesini sağlayan ilmik tamamlanmış olmaktadır. Böylece bu ilmikteki aktivite, onun aktivasyonuna neden olacak dış bir etki olmadığı sürece çok düşük düzeylerde kalacaktır. Diğer taraftan ise, PFC'ye DA girdilerinin restorasyonu kortikostriatal projeksiyonlardaki aktiviteyi artıracaktır. Bundan dolayı da striatal nöronların kortikal aferent eksitasyonuna dopaminin güçlendirilmiş etkisi, negatif semptomların bir karekteristiği olan psikomotor retardasyonu geri döndürerek; motor-planlama aktivitelerinde kontrolü olan DLPFC'nin restorasyonuna katkıda bulunmuş olacaktır (2).

Kortikal hipofonksiyon ve dopamin

Frontal lopların hipofonksiyonu, hem SPECT hem de PET ile defalarca tekrarlanan serebral kan akımı ölçümleriyle gösterilmiştir. Şizofren hastalarda kognitif bir ödevi yaparken kan akımında ve sol mezial frontal korteks aktivasyonunda bir azalma saptanmıştır. Bu aktivasyon eksikliği ve azalmış kan akımı ilaç kullanan ve kullanmayan hastalarda benzerdir ve ayrıca sadece negatif semptom puanı çok yüksek olan hastalarda görülür (90). Gerçekten negatif semptomatoloji prefrontal hipometabolizma ile birliktedir (91). Daha da ötesi azalmış frontal kan akımı ilaç kullanımının etkileriyle ilişkisizdir (92). Bu nedenle frontal hipofonksiyon, özellikle belirgin negatif ve defisit semptomlu hastalar için şizofreninin anahtar bir özelliği olarak görülür. Bununla beraber şizofrenide PFC'nin azalmış volümü ve fonksiyonunun, dopaminin rolü ile herhangi bir ilişkisinin olup olmadığı kritik bir sorudur. Bariz olarak, frontal korteks atrofisi değişik nörotransmiter sistemleri etkileyebilir. Benzer şekilde PFC'nin azalmış fonksiyonu, pek çok nörotransmiterin hipofonksiyonu sonucu olabilir. Bununla beraber birkaç kanıt, PFC'nin azalmış fonksiyonunun mezokortikal DA nöronlarının aktivitesinin azalması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Kortikal hipofonksiyonalitenin azalmış kortikal DA aktivitesi ile birlikte olduğunun indirekt kanıtları vardır. Örneğin, PFC'yi aktive etme kabiliyeti (Wiskonsin Kart Eşleştirme Testi: WCST) ile BOS HVA konsantrasyonları arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmuştur. Gerçekten de WCST performansı gibi frontal korteks aktivitesine atfedilen kognitif defisitler, azalmış DA işlevi ve bozulmuş frontal yönelimli kognitif işlevler arasındaki bir ilişkiyi işaret eden BOS HVA'sının azalmış konsantrasyonlarıyla birlikteydi. Daha da ötesi frontal kan akımı DA agonistleri apomorfin ve amfetamin verilmesini takiben artmıştı. Bu artış şizofren hastalardaki hipofrontalitenin PFC'deki DA aktivitesinin artırılması ile düzeltilebileceğini de göstermektedir. Amfetamin

verilmesi sonrası artan prefrontal kan akımı aynı zamanda WCST performansındaki düzelme ile de birlikteydi. Bu da artan DA aktivitesinin, azalmış prefrontal kortikal aktiviteyle bağlantılı gelişen kognitif bir defisiti düzeltebileceğine işaret etmektedir.

Negatif semptomlar mezokortikal sistemin azalmış fonksiyonu ile ilişkiliyse, DA agonistleriyle şizofreninin negatif semptomlarının tedavisi beklenebilir. Bazı çalışmalarda şizofreni semptomları artmış DA aktivitesi ile düzeltilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğu klinik olarak anlamlı etkileri bulmada başarısız kalmıştır. Bununla beraber, yakın zamanda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada DA gerialım inhibitörü mazindolün (2 mg/gün) negatif semptomları düzelttiği bildirilmiştir (93). Bu çalışmada nöroleptik ilaca 4 haftalık bir stabilizasyon süresi sonrasında mazindol veya plasebo eklenmiştir.

Şizofreninin sebat eden semptomlarının pozitif semptomlardan ziyade defisit durumu semptomları olduğu ve subkortikal bölgelerde artmış DA aktivitesiyle ilişkili olmasından ziyade kortekste azalmış DA aktivitesi ile ilişkili görünmektedir. Böylece, bu semptomların DA antagonisti ilaçlarla tedaviye dirençli olmaları şaşırtıcı değildir. Gerçekten de bu semptomların kortikal seçiciliği olan DA agonistleriyle tedavi edilmeye uygun olmaları beklenir. Çünkü mezokortikal DA nöronları birincil olarak D_1 ve D_5 tipi olduğundan dolayı, bu semptomlar için yardımcı olabilecek selektif D_1 ve D_5 agonistleri olarak varsayılabilir. Daha da ötesi Jaskiw ve ark. (94)'nın bildirdikleri "prefrontal korteks DA aktivitesinin artmasının striatal DA aktivitesini azalttığı" bulgusuyla uyumlu olarak, subkortikal DA nöronlarında D_1 veya D_5 agonistlerinin varsayılan DA aktivitesindeki artmayı azaltacağı beklenebilir ve böylece (geleneksel D_2 antagonistleriyle kombinasyonu ile) akut psikozların tedavisinde de faydalı olabilir. Tedaviye cevapsız hastaların mazindol veya SKF39393 ile tedavi edilmesinden sonraki ilk veriler bu görüş ile uyumludur (29,95).

Frontal korteksde diğer nörokimyasal bulgular

"Glutamat hipotezi"; Nishikawa (1983)'nın, "şizofrenide medial prefrontal kortekste kainat bağlayan glutamat alt tip reseptörlerinin artmış dansitesi" bulgusuna dayanır (96). Deakin (1989) de bu bulguyu medial frontal bölgede değil, orbital kortekste teyit etmiştir (97). Yani hipotez, şizofren hastalarda orbitofrontal kortekste kainik asit bağlayan glutamik asit reseptörlerinin sayıca artmasıdır. Aspartik asit de glutamat reseptörlerine bağlanabilen bir nörotransmiterdir ve o nedenle şizofrenide orbital kortekste aspartat bağlanması da artmıştır. Buna karşılık frontal kortekste CCK bağlanması azalmıştır. Bu

çalışmalardaki nörotransmiter artma ve azalmaları ne yolla açıklanabilir? Azalmalar frontal korteks atrofisi ve hipofrontalitenin sonucu olabilir (CCK bağlanmasındaki azalmayı açıklayıcı olarak). Artışları ise, aspartik asitin uyarıcı bir nörotransmiter olmasına ve aspartat bağlanmasındaki artışın diğer transmiter sistemlerini (glutamat ve kainat gibi) uyarmasına bağlamak isteyenler olmuştur. Ancak aspartatın uyarıcılığı sonunda, fizyolojik aktivasyonda hipofrontalite değil hiperfrontalitenin gelişmesi gerekeceği için bu açıklama yetersiz kabul edilebilir. En uygunu, "frontal atrofi nedeniyle azalmış bulunan presinaptik nöron sayısının post sinaptik reseptörlerde sayıca artış (up-regulation) yaptığı biçiminde açıklamaktır. Benes (1986)'in çalışmasında prefrontal bölgede nöronal kaybın gerçek olduğu, ancak bunun kortikofungal yolaklara denk düşecek şekilde belli bazı korteks katlarını ilgilendirdiği bildirilmiştir (98). Ayrıca bu korteks katlarında nöronal kayba glia hücreleri eşlik etmemektedir. Yani olay dejeneratif bir yapı göstermemektedir.

Nükleus akkümbens DA tarafından uyarılır ve bunu takiben önbeyin bazalına GABA salgılar. GABA önbeyindeki Meynert'in bazal nükleusunu negatif olarak uyarır ve beyin korteksine asetilkolin salgılanmasını önler. Bu bariyerdeki bir bozulma şizofrenide de görüldüğü gibi, hem insanlarda hem de ratlarda bilinçlilikte sapma ve bozulmalar ile ilişkilidir (99). Özellikle, beynin mezolimbik alanlarındaki DAerjik aşırı aktiviteyi bloke eden DA reseptör antagonistlerinin, şizofreni semptomlarını normale döndürdüğü gösterilmiştir (100). Bu ise, mezolimbik alanda ve özellikle de şizofreniye neden olan sapkın nöral mekanizmada kardinal bir komponent olan nükleus akkümbensdeki DAerjik transmisyona biraz daha fazla inanmamıza neden olur. Nükleus akkümbensten DA çıkışındaki bir artış, önbeyine eferent GABA transmisyonunu etkin bir şekilde bastırır. Bu da ardından serebral korteksi uyaran Meynert'in bazal nükleusu/substansiya innominatanın kolinerjik çıkışını arttırır. Rakloprid gibi D_2 antagonistlerinin, korteks içine asetilkolin salınımını etkin şekilde azaltan ventral pallidumdaki GABA salınımını arttırdığı gösterilmiştir (101).

Buraya kadar söylenen bulgu ve yaklaşımları, tek bir teori üzerine oturtmak şüphesiz mümkün değildir. Çünkü şizofreni bir sendromlar topluluğudur ve genetik nedenlerden immün faktörlere kadar pek çok etyolojik belirleyiciye sahiptir. Bu farklı belirleyicilerin sonunda, tipik bir klinik tablodan az görülen tek ya da birkaç semptomlu atipik tablolara kadar değişen geniş bir klinik yelpaze yaratması doğaldır. Bu bölümde sıkça sözü edilen nöroleptik etkisini hastalığın primer patolojik proçesinden ayırma zorluğu, şizofreni patojenezine ilişkin çalışmaların önemli açmazlarındandır. Nöroleptiklerin uzun kullanımının yarattığı geç diskinezi tablosu, ilaçların beyinde geri dönüşümsüz nörotoksik bir

etki yarattığını telkin eder. Gerçekten de özellikle bazal gangliyonlardaki GABA nöronlarında geç diskinezi ile beraber kayıplar olduğu ve geç diskinezinin GABAerjik ajanlardan gama-vinil-GABA ve tetrahidroisoksazolopiridin (THIP) ile tedavi edilebildiği gösterilmiştir (102).

İlginç olarak daha klorpromazin bile keşfedilmemişken, bazı şizofrenlerde diskinetik hareketler görüldüğü ve bunların globus pallidusdaki nöronal kayıplara bağlı olabileceği bildirilmiştir (103). Yani diskinetik hareketlerin büyük ihtimalle bazal gangliyonlardaki nöron (özellikle de GABA) kaybına sekonder olduğu söylenebilir. O halde nöroleptiklerin yarattığı beyin yapısal anormalliği, şizofreninin primer yapısal anormalliğinden kolayca ayrılamayacak derecededir.

Şizofrenide lokalize edilebilen lezyonlar yoluyla etyolojik bir belirlemeye ulaşılabilir mi? Yukarıda bahsedilen önemli sayıdaki araştırmanın ulaşmaya çalıştığı sonuç bu soruya ilişkindir. Bu çaba kaçınılmaz olarak laboratuvar hayvanlarında deneysel psikoloji ve nöroanatomi çalışmalarına dayanmak ve bu hayvan modellerinin insan davranış patolojileriyle olan bağlantılarını çözümlemek zorundadır. Bu alanda henüz yeterli düzeye ulaşmamış gayretler, en azından bugün için neo- ve allokortikal disfonksiyonların amigdalde yarattığı DAerjik değişikliklere yönelmiştir. Amigdalin özellikle santral çekirdeği, temporal lobdan aldığı yoğun DAerjik inervasyon nedeniyle şizofreni patolojisinde dikkat çekicidir.

Unkus'un alt kısmında yer alan ve bademe benzeyen şekli nedeniyle amigdal nükleus ismini alan bu yapının çekirdekleri, kortikolateral ve bazolateral grup olmak üzere iki grupta toplanmıştır. Bu çekirdekler şunlardır; bazal nükleus, santral nükleus, kortikal nükleus, lateral nükleus, medial nükleus ve lateral olfaktor traktus nükleusu. Filojenetik seride insana doğru yaklaştıkça bazolateral nükleus grubunda büyüme olur. İnsanlarda medial, santral ve kortikal nükleuslar daha küçüktür. Kimyasal yapısının incelendiğinde bazolateral nükleusun asetilkolinden, santral nükleusun dopaminden zengin olduğu, serotonin ve noradrenalinin ise yaygın dağılım gösterdiği dikkati çeker.

Amigdal kompleks aferentlerini olfaktor bulbus, anterior olfaktor nükleus, primer olfaktor korteks, anterior singulat girus, prefrontal granüler korteks, temporal neokorteks, dorsomedial talamik nükleus, hipotalamus, rafe nükleusu ve beyin sapından alır. Özel olarak santral amigdal nükleusun aferentleri ise dorsal rafe nükleus (serotonin deposu), lokus seruleus (noradrenalin deposu),

parabrakial nükleus, substansiya nigra ve hipotalamustan gelir.

Santral nükleus enkefalinlerden zengin bir bölgedir. Bu nükleusun özellikle "morfin çekilme sendromu"nda etkili olduğu bildirilmiştir (104). Amigdalin eferent bağlantıları ise amigdale fugal yolak aracılığı ile hipotalamus, talamus, neo- ve allokorteks, olfaktor bulbus ve beyin sapını inerve eder. Amigdalin hormonlar üzerinde etkileri vardır ve özellikle gonadotropin, adrenokortikotropin, tirotropin ve vazopresin salgılanmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

Amigdal, korteksten gelen inputlarda bir ara istasyon olarak görev yapar ve algısal bilginin afektif ifadesinde görevlidir. Bu görev, duyu organlarından gelen bilginin ayrımını da içerir ve şizofrenik hastalardaki "bilgiyi süzme" işlevindeki bozuklukla da ilgilidir.

Hipokampüsten gelen uyarılar amigdaldeki nöronların yaklaşık %20'sini ateşlemektedir. Frontal korteks uyarılarının da benzer oranda bir etkisi söz konusudur. Frontal korteks ve hipokampüste şizofrenik hastalarda görülen GABA defekti, amigdalin özellikle santral nükleusunda yer alan DAerjik aktivasyonda artışa neden olur. Bu hipotez, "basit" ve boşlukları olan bir yaklaşımdır. Çünkü hipokampüs gibi bölgelerde, uyarıcı (GABA'nın tersine) bir transmiter olan glutamat azalma göstermektedir. Bu durumda amigdaldeki dopaminin glutamat eksikliği nedeniyle de artması değil azalması gerekir. İkinci olarak bu hipotezin öngördüğü psikozun "nöroleptiğe cevap veren psikoz" olması gerekir. Çünkü patojenez olarak DA artışından bahsedilmektedir ve DA artışının olduğu psikoz "nöroleptiğe cevap veren psikoz" türüdür.

Halbuki hipotez, aynı zamanda hipokampal ve kortikal nöron kaybı (GABAerjik nöron kaybı) olması gerektiğini vurgulamaktadır. Ancak bu tür nöron kaybı ve yapı değişikliği ile giden (BT'de kortikal-subkortikal atrofi, PET'de enerji metabolizması düşüklüğü ve kan akımı azalması ile giden frontal disfonksiyon) ve Tip 2'ye uyan hastalar "klasik nöroleptiklere cevap vermeyen psikoz" grubundandır.

Serotonin-dopamin etkileşimi teorisi ise şizofreninin ardında yatan oldukça büyük kabul gören mekanizmalardan biridir. Bilim adamları serotoninin DAerjik transmisyon üzerindeki inhibisyonunu dikkate alarak, hipotetik olarak prefrontal kortekste serotonerjik inhibisyon yoluyla DAerjik transmisyonu inhibe edebilen ve dolayısıyla negatif semptomları arttıran bir ilaç tasarladılar. Bu hipotez negatif semptomları azaltan ve bir 5-HT_2 antagonisti olan

klozapininin başarısı ile desteklenmiştir. Dorsal rafeden substans nigraya uzanan DA nöronlarını inhibe eden projeksiyonlar gösterilmiştir. Bu projeksiyonlar, prefrontal korteksin dışında ve çevresindeki ikincil DAerjik sistemlerin nöral modülasyonunu sağlarlar. Varsayıldığı gibi prefrontal kortekste serotonin düzeylerinin artması, bölgede DA düzeylerinin düşmesi ile sonuçlanır. Şizofrenide negatif semptomlardan sorumlu olabilen bu azalmış DA düzeyleri, ikincil DAerjik sistemlerde DA düzeylerinin artmasına yol açıyor gözükmektedir. Artmış DA düzeyleri şizofreninin pozitif semptomlarından sorumludur. Bununla beraber, serotonerjik projeksiyonların DAerjik nöronlar üzerindeki inhibitör etkileri bir yana, prefrontal kortekse doğrudan inhibitör etkileri de vardır. Prefrontal kortekse DA aracılığıyla olan etkilerinden ziyade, doğrudan bir etkiyi yansıtabilen serotonerjik projeksiyonların bu etkisi; insanlarda ve hayvan modellerinde 5-HT_2 blokörlerinin negatif semptomlara etkilerinin bazıları doğru kabul edilebilir. Klozapinin şizofreninin hem negatif, hem de pozitif semptomlarında oldukça güçlü etkisinin yanında minimal düzeyde TD ve EPS yan etkilerinin olması, ilacın hem DAerjik hem de serotonerjik etkiye sahip olmasından dolayıdır. Klozapinin DA D_4 reseptörüne D_2 ve D_3 reseptörlerine oranla 10 kat daha fazla afinitesinin olduğu saptanmıştır ki bu bulgu da şizofrenide D_4 reseptörünün önemine işaret etmektedir. Çeşitli raporlar 5-HT_2'nin D_2'ye yüksek oranının, düşük EPS'den sorumlu olabileceğini telkin etmesine rağmen; yakın zamanda yapılan PET çalışmaları konvansiyonel antipsikotik ilaçları kullanan şizofren hastaların, ancak eşik değer olarak %75-80'lik bir D_2 tutulum oranını geçtiklerinde EPS yaşadıklarını göstermiştir (105). Truffinet ve ark. (1999)'nın D_4 ve 5-HT_{2A} reseptörlerine potent bir antagonist olan Fananserin (RP62203)'in, şizofreninin semptomları üzerine olan güçlü etkisini çift-kör, plasebo-kontrollü değerlendirdikleri bir çalışmada bulunan sonuçlar, "güçlü 5-HT_{2A} antagonizmiyle ilişkili selektif bir D_4 antagonizminin antipsikotik etkiyi ortaya çıkaracağı" öngörüsünü desteklememiştir (106).

Şizofreni patojenezinde beynin gelişim hipotezi

Son 15 yıldır yapılan çalışmalar, şizofreniyi beynin primer hastalığı olarak tanımlarlar. Ancak, yapısal ya da fizyolojik bir patoloji olarak tanımlanabilecek bu primer hastalığın, klinik tablo ortaya çıkmadan ne kadar zaman önce oluştuğunu belirlemek güçtür. Eğer bu patoloji, şizofreni fenomeninin ortaya çıkmasından çok zaman önce- örneğin natal ya da prenatal dönemde- oluşmuşsa, o durumda, klinik tablonun ortaya çıkmasından hemen önce oluştuğu varsayılan metabolik ensefalopati ve posttravmatik proçes gibi etyopatojenetik faktörleri, hastalığın gerçek nedenleri arasından çıkartmak

gerekecektir. Çok erken dönemlerde oluşmuş patolojilere bağlı etyolojik faktörler, her zaman gelişimsel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan sonuçları çeşitlendirirler. Yani ortaya çıkan klinik görünümler birbirinden çok farklı olabilir. O nedenle, gelişimsel teoride yeni kanıtlar elde edilmek isteniyorsa, farklı klinik görünümlerin patojenezi üzerinde çalışmak zengin veri kaynakları sağlayabilir. Nörogelişim hipotezi asıl olarak, başlangıçta belirlenmiş durumda olan bir lezyonun, daha sonraki beyin matürasyonunu etkileyip şu ya da bu yönde değiştirerek yeni bir durumun ortaya çıkışını anlatır. Klinik tablonun ortaya çıktığı anda ise o ilk belirlenmiş lezyon gösterilemiyor olsa bile yarattığı matürasyon değişikliği farkedilebilir. Bu bölümde nörogelişim hipotezi DAerjik regresyon ile bağlantı içinde incelenecektir.

İlgili bölümlerde şizofren bir hastanın beynindeki yapısal anormalliklere değinilmiş olmakla beraber, bunlara ek olarak konuyla ilgili görülen diğer bazı anormalliklerin de altını çizmek yararlı olacaktır. Öncelikle yukarıda da belirtildiği gibi MSS, kendi içinde birbiriyle sayısız bağlantısı olan çok sayıdaki bölgeden oluşur. Her bir bölgedeki lezyonun tek başına kalması çok güçtür. Bir lezyon bağlantılı olduğu bölgelerde de değişikliklere neden olur. Örneğin, şizofrenide frontal lob disfonksiyonu ve temporal lob patolojisi olduğu bildirilmiştir. Ancak hangisinin öncelikli olduğu ve ikincil olarak diğer tarafta da patoloji yarattığı bilinmemektedir. Bu nedenle şizofreni patojenezinde üniter lezyon yaklaşımı artık geride bırakılmalıdır. Ancak yine de değişik beyin lokalizasyonlarına ait anormallikleri yansıtan deneysel ve klinik çalışmalardan kazanılan veriler, üniter olmayan bir yaklaşıma ışık tutmaya devam etmektedir. Temporal korteks, amigdal ve hipokampüsten yapılan derin elektrot kayıtlarında bu bölgelerin elektriksel deşarjlarının halüsinasyon ve diğer algılama bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir. Klinik nöroloji bulguları olarak da limbik ve diensefalik bölgelere lokalize travma, tümör ve enfeksiyonların şizofreniform bir tabloya yol açtığı bilinmektedir. Bunlar lokalize lezyon ve anormalliklere ilişkin bulgulardır. Ancak bu lokal lezyonların, anılan klinik semptomatolojilere yol açarken beraberinde hangi bölgeleri de etkiledikleri ve gerçekte lokalizasyonun nereye kadar genişlediği bilinmemektedir. Öte yandan şizofreni patojenezinde primer rol oynadığı bildirilen temporolimbik ve frontal korteks bölgelerini tutan bazı nörolojik hastalıkların -örneğin Alzheimer hastalığı- şizofreni benzeri bir klinik tablodan çok uzak oldukları gözlenir. Öyle görünmektedir ki, şizofrenide yapısal, kimyasal ya da fizyolojik bir lokalize lezyon gerekli olabilir ama yeterli değildir. Bu lokalize lezyonun klinik fenomeni yaratabilmesi için başka bazı faktörlerle birlikte olması gerekir.

Şizofreni etyolojisinde üzerinde durulan bazı patojenetik faktörlerin (viral enfeksiyon, doğum travması v.b.) oluş zamanı ile hastalığın ortaya çıkış zamanı arasındaki çok uzun zaman, bu sürede primer olayın arkasından gelişen ikincil olayların varlığına işaret etmektedir. Ancak sorun bu ikincil olayların niteliğini çözmek aşamasında tıkanmaktadır. Postmortem çalışmalar progresif bir nörodejenerasyona işaret etmemektedir. Çünkü ortada reaktif gliozis, hücre ölümü, inklüzyon cisimcikleri ya da enflamasyon yoktur. Bu durumda, eğer ortada gerçekten bir değişim varsa bu muhtemelen displastik bir farklılaşmadır.

Nöronal plastisite kavramı şöyle açıklanabilir. Bir nöronun dendrit, akson dalları ve gövdesi belli bir uzamsal bölgede dağılır. Nöronun gövdesinin pozisyonu, dendrit ve aksonlarının durumu ile sinapsın özellikleri onu belli bir nöron gurubu olarak ayırmamızı sağlar. Yani bunlar nöronun tanımlayıcı özelliklerini gösterir ve onu diğer bütün nöronlardan farklı yapar. Bir türden diğerine, bir hayvandan ötekine, bir sinir sistemi bölgesinden berikine bu farklılaşma gözlenir. O nedenle bir bölgedeki nöronun ne biçimde olacağı önceden bilinebilir. Buna nöronal spesifite adı verilir ve özel durumlarda nöronun bu spesifitesinde meydana gelen istisnalara da nöronal plastisite diyoruz.

İlk lezyon, konjenital bir olay olabilir mi? BT çalışmaları lezyonun inaktif ve eski olduğunu düşünmemize neden olacak bulgular taşır. Ventriküler genişleme hiç bir zaman hastalığın başladığı dönemlere kadar gecikmemiştir ve akut bir bulgu değildir. Bunlar lezyonun konjenital dönemlere kadar indirilmesi için ipuçlarıdır.

Beyindeki herhangi bir lezyonun ortaya çıkardığı klinik tablo beynin yaşıyla ilgilidir. Örneğin perinatal hipoksik ensefalopati, 2 yaşındaki bir çocukta spastik dipleji ya da hemiparezi ile giden serebral palsi tablosuna neden olurken, aynı patoloji 4 yaşındaki çocukta atetoik hareketlere ve daha ileri yaşlarda da epileptik nöbetlere neden olur. Yani lezyon statik, ama ortaya çıkardığı tablo yaşa göre değişkendir. Bunun nedeni de lezyonun lokalizasyon olarak ilgili ve etkili olduğu beyin yapı ve fonksiyonlarının belli bir yaşa kadar matürasyonunu tamamlayamamış olmalarıdır.

Bu yaklaşıma ilişkin bir başka örnek şizofreni ile ilgilidir. Temporal lobda meydana gelen konjenital bir skar dokusu, çocuklukta bilinç değişiklikleri ve otonomik fenomenlerle giden temporal epilepsiyi ortaya çıkartır. Adolesan dönemden önce psişik bir tablonun ortaya çıkması güçtür. Yukarıdaki atetoik hareketlere analojik bir yaklaşımla, adolesan döneme kadar psişik tabloyu ortaya çıkartacak bölgelerin beyinde henüz matür hale gelmediği söylenebilir.

Şizofrenide (konu sistematik biçimde çalışılmamış olmakla birlikte bazı nörolojik hastalıklara eşlik eden psikiyatrik semptomatolojiden de anlaşılacağı gibi) nöropatolojinin karakterinden çok ya da onunla beraber, hastanın yaşı klinik tabloyu belirliyor gibi görünmektedir. Örneğin, Huntington koresinin değişik yaşlarda başlaması, farklı tipte davranış değişiklilerine neden olur. Çocukluk dönemlerinde başlayan Huntington koresine davranış bozuklukları eşlik etmezken, erken erişkin yaşlarda başlayan koreye şizofreniform bir tablo, 30-40 yaşlarındaki koreye ise depresyon eşlik eder. İleri yaşlarda başlayan Huntington koresinin ise demansla karıştığı gözlenir. Benzer şekilde Wilson hastalığı, metakromatik lökodistrofi, seroid lipofuksinoz, Fahr sendromu, ensefalit, lupus, Creutsfeldt-Jakob hastalığı, kafa travması ve beyin tümörüne -eğer gelişirse- psikoz benzeri tablo sıklıkla 20 yaşı civarında eşlik eder.

Psikozun gelişmesinde aracılık eden beyin fizyolojik değişikliklerini gerçekleştiren yaşa bağlı hangi faktörler olabilir? İlk akla gelen hormonal etkilerdir. Başka bir faktör de psikozla ilgili "ontolojik gelişimsel etkenlerin" sistematik biçimde yaşa bağlı olarak ortaya çıkmaları ve kişiyi adolesan dönemde psikoza duyarlı hale sokmalarıdır. Bu etkenler çok çeşitli ve aynı kişide birden fazla sayıda olabilir. Bunların arasında endokrin ve immünolojik faktörler yer alabilir.

Kişiyi adolesan dönemde psikoza duyarlı hale getiren beyin bölgesi neresidir? Hastalar üzerinde uygulanan değişik görüntüleme (BT, MRI) yöntemleri ve nöronal plastisite çalışmaları, bu bölgenin DLPFC olabileceğini düşündürmektedir. DLPFC'nin ana sulkusu içinde yer alan bir grup nöronun gecikmiş davranışsal cevap testinin (kognitif fonksiyonları değerlendirmede kullanılan bir işlem) gecikme periyodunda ateşlenme hızlarını artırdıkları gösterilmiştir. Bu hücrelerin gecikme periyoduna karşı verdikleri elektriksel cevabın, seksüel matürasyon döneminde en belirgin noktaya ulaştığı bildirilmiştir. Demek ki herhangibir kognitif testin nöronda yarattığı etki seksüel matürasyon dönemlerine göre değişebilmektedir. Ayrıca insanlarda DLPFC'nin miyelinizasyonu diğer beyin bölgelerine göre geç başlamakta ve erişkin yaşlarda da devam etmektedir. DLPFC'nin miyelinizasyonu asıl olarak 10-30 yaşları arasında gerçekleşmektedir. Bu bulguların anlamı açık olmamakla birlikte DLPFC'nin erişkin dönemlere kadar sessizliğini koruduğu ve plastisitesini muhafaza ettiği söylenebilir.

Maymunlarda ve insanlarda, puberte dönemine kadar DLPFC'de sinaptik budanma (synaptic pruning: gelişme anında fazladan oluşmuş internöronal bağlantıların fizyolojik olarak kopması)'nın tamamlanmadığı söylenmektedir.

DLPFC'nin fonksiyonları arasında gösterilen, geçmiş tecrübelerden ders alarak gelecekteki davranış modellerinin örüntülenmesi; Piaget'in gösterdiği gibi preadolesan devredeki bilişsel fonksiyonlar için geçerli değildir.

İsviçreli psikolog Piaget 1948-1960 yılları arasında çocukta bilişsel gelişmeyi araştırmış ve yaşa bağlı devresel gelişmeleri belirleyen ayrıntılı bir kuram ortaya atmıştır. Buna göre; a) Değişik yaşlardaki çocuklar düşünce ve problem çözümünde niteliksel farklılıklar gösterirler, b) Her çocuk belirli bir devre dizisinden geçerek bilişsel gelişmesini tamamlar. Bu devreler toplumsal ve kültürel farklılıklara karşın evrensel bir nitelik gösterir (107).

Erişkinlerde kullanılan DLPFC'nin fonksiyonlarını değerlendirmeye olanak tanıyan WCST gibi testlerde çocukların değerlendirilmesi güçtür. Adolesan dönemden önce bu testlerdeki beceri hiçbir zaman erişkin dönemdekine erişemez. En gelişmiş fonksiyonlarla donanımlı beyin bölgeleri en geç olgunlaşmaktadır.

DLPFC'nin matürasyonunun ileri yaşlarda tamamlanması nedeniyle, bu bölgedeki bir lezyon çocuklukta dramatik bir fonksiyon kaybına neden olmamaktadır. Hatta maymunlarda yapılan deneysel çalışmalarda, DLPFC lezyonlu hayvanların, adolesan dönemden çok önceleri gecikmiş cevap testlerinde oldukça başarılı oldukları halde, adolesan dönemle beraber bu başarılarını kaybettikleri gösterilmiştir.

Yalnız beynin bir bölgesindeki -burası DLPFC'de olsa- sabit bir lezyonun sessiz kalması ve belirti vermeden beklemesi mümkün müdür? Buna genellikle "hayır" cevabı verilmektedir. Bu çocuklarda silik nörolojik bulgularla birlikte beceriksizlik, dikkatsizlik ve ürkeklik gibi bazı davranışsal bozuklukların olabileceğine dikkat çekilmektedir. Ancak pek çok şizofren hastanın gerek ailelerinde ve gerekse premorbid öykülerinde bu belirtilerin görüldüğü bildirilmiştir.

Bu bölümün başlığını oluşturan DA hipotezi ile DLPFC bulguları nasıl uyuşabilir? Şizofrenideki mezolimbik DAerjik hiperaktivasyon gerçekte dopaminin bir nörotransmiter olarak bu bölgede primer artışına mı işaret etmektedir? Yoksa bu bölgedeki DAerjik hiperaktivasyon, reseptörlerdeki sayıca artışa ya da mezolimbik DAerjik yolaklar üzerindeki inhibitör kontrolün kalkmasına sekonder bir artış mıdır? Bu sorunun cevabı bazı bulguların değerlendirilmesiyle verilebilir. Öncelikle mezokortikal sistemin mezensefalondan prefrontal kortekse projekte olan önemli bir DAerjik yolak

olduğunu hatırlamakta yarar vardır. İkinci olarak DLPFC disfonksiyonunun ortaya çıkardığı negatif şizofreni tablosu, DLPFC bölgesindeki disfonksiyonun aslında biyokimyasal (DAerjik) bir disfonksiyon olduğunu düşündürmektedir. Çünkü prefrontal kortekse gelen DAerjik aferentlerin tahribi maymunlarda DLPFC ile ilgili kognitif işlevlerde (gecikmiş cevap testi gibi) yetersizliğe neden olmaktadır. İnsanlarda da bir nörotoksik ajan olan ve Parkinsoniyen belirtiler ortaya çıkartan metil-fenil tetrahidropüridin (MPTP) verilmesiyle, prefrontal kortekse DAerjik input girişinin azaldığı ve kognitif fonksiyonlarda gerileme görüldüğü bildirilmiştir (108).

İdiopatik parkinsonizmde sıklıkla bulunan kognitif defektler, bu hastalardaki DLPFC disfonksiyonuna (biyokimyasal) işaret eder. Yine aynı hastalarda sıklıkla gözlenen düz afekt, azalmış motivasyon ve azalmış spontanite şizofrenideki negatif belirtilerle benzerlik gösterir. Nöroleptiklerin de negatif belirtileri iyileştirici değil kötüleştirici etkide bulunduğu daha önce bildirilmişti. Negatif belirtili hastaların DLPFC bölgesinde DA azalması olduğunu gösteren ayrıntılı bir çalışma maalesef henüz gerçekleşmemiştir.

Şizofrenlerde bölgesel kan akımı çalışmalarından alınan sonuç, DLPFC'yi aktive eden testlerle birlikte bu bölgedeki kan akımının hassas biçimde artışı olmuştur. Yani DLPFC aktivasyonu gerçekleştirecek bir test verdiğinizde bu testin o bölgede ne oranda kan akımı artışı sağlayabileceğini de tahmin edebilirsiniz. Bu sıkı fizyolojik-fonksiyonel bağlantı, normal kişilerde ve Huntington hastalarında görülememiştir. O halde şizofrenlerde bu ilginç bulgunun ışığında prefrontal bölgede sınırlı fizyolojik rezerv bulunduğunu söyleyebiliriz. Aynı sıkı bağlantı Parkinson hastalarında da görülmüştür. Üstelik Parkinson hastalarında prefrontal kan akımının rijidite ve bradikinezi (DA eksikliğine bağlı hareket bozuklukları) gibi motor bozukluklarla da korelasyon içinde olduğu görülmüştür. Yani şizofrenlerde bildirilen sınırlı prefrontal fizyolojik rezerv Parkinson hastaları için de geçerlidir. Bu son bulguları gözden geçirecek olursak, DAerjik aktivasyonun düşük olduğu hasta gruplarında (şizofren ve Parkinsonlular) prefrontal bölgede düşük fizyolojik rezerv; normal ya da artmış DAerjik aktivasyonun bulunduğu kişilerde (normal kişiler ve Huntington koreliler) ise prefrontal kortekste yüksek fizyolojik rezerv bulunmaktadır. Buna göre DLPFC bölgesinde fizyolojik aktivasyondan sorumlu tek nörotransmiterin DA olduğu söylenebilir. Bu sonucu destekleyen başka çalışmalar da vardır. DA agonistlerinin prefrontal glikoz metabolizmasında bir artışa yol açtığı, DAerjik inervasyonun (prefrontal kortekse) kesilmesiyle de DLPFC'de glikoz metabolizmasında artışın uyarılamadığı iki ayrı çalışmada gösterilmiştir.

DLPFC'deki DAerjik hipoaktivasyon aslında mezokortikal DAerjik yolda hipoaktivasyon demektir. Çünkü DLPFC aferentlerini bu yolaktan alır. Mezokortikal ve DLPFC DAerjik hipoaktivasyonu, şizofrenlerdeki pozitif semptomlarla birlikte görülen mezolimbik DAerjik hiperaktivasyonla nasıl bağdaştırılabilir? Pycock (1980), prefrontal korteksteki DA aferentlerini tahrip ederek subkortikal bölgedeki (mezolimbik) DA aktivitesini hiperaktif duruma geçirebilmiştir (23). O halde şizofrenideki mezolimbik DAerjik hiperaktivasyonun mezokortikal ve DLPFC'deki DAerjik hipoaktivasyonun sonucu olabileceğini öngörebiliriz. Muhtemelen mezolimbik bölge DAerjik aktivasyonu, prefrontal korteksten gelen DAerjik yollar aracılığı ile tonik bir inhibisyon altında tutulmaktadır. Prefrontal korteksteki DA nöronlarının tahribi bu inhibisyonun ortadan kalkmasına neden olarak (disinhibisyon) mezolimbik DAerjik hiperaktivasyon yaratır. Bu ikili açıklama şizofreni kliniğindeki ikili (negatif-pozitif) yapıya da uygun düşer. Mezolimbik bölge hiperaktif DAerjik sistemiyle pozitif semptomları karşılarken, mezokortikal yolaktaki ve DLPFC'deki hipoaktif DAerjik sistem de negatif semptomları açıklar.

Ağrı ve şok gibi fiziksel streslerin mezokortikal DAerjik yolda hiperaktivasyona yol açtığı bildirilmiştir. Eğer deney hayvanına (bir kafesin içine konularak) elektrik şoku verilirse mezokortikal ve mezolimbik yollarda hiperaktivasyon görülür. Eğer hayvan kafese bir kez daha döndürülür fakat bu sefer elektrik şoku uygulanmazsa, diğer beyin bölgelerinin tersine prefrontal DAerjik aktivasyon hala yüksek kalır (109). Buradan prefrontal korteksin aferent bağlantılarının stresle başetmede ne ölçüde önemli olduğu farkedilir. Bu bağlantıların kopması, kişiyi strese dayanıklılık konusunda zayıflatır (Şizofreninin başlangıç döneminde hastanın bir uyarı yoğunluğu altında kaldığı ve problem çözmede zorlandığını hatırlayınız). Eğer mezokortikal DAerjik yol, stres karşısında yeterince aktive olup prefrontal kortekste DAerjik rezerv sağlayamazsa; kişi aynen çocuklukta olduğu gibi, geçmiş deneylerden faydalanıp strese uygun cevapları geliştirmekte yetersiz kalır. Stres mezokortikal yolun aktivasyonunu sağlayarak prefrontal kortekste DA miktarını arttırır ve prefrontal korteksin DA aktivasyonu, stres ortadan kalksa bile çözüme yönelik cevapların araştırılmasını kolaylaştırmak üzere yüksek kalır. Bu sırada mezokortikal yoldaki aktivasyon ise artık düşmüştür (23).

Maymunlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda beyin DAerjik aktivasyonunun, adolesan dönemde tepe noktasına ulaştığı ve seksüel matürasyonla birlikte beyin DA aktivasyonunda bölgesel farklılaşma başladığı bildirilmiştir. Yani stresle başetmenin beklendiği ya da kişinin strese maruz kaldığı yaşlarda kişiye DA artışıyla nörokimyasal bir destek de verilmiş

olmaktadır. Ancak şizofrenlerde bu nörokimyasal destek peri-, pre- veya post-natal dönemde gerçekleşen bir lezyon nedeniyle verilememektedir. DLPFC'de gerçekleşmiş bu lezyonun etyopatojenetik faktör olarak suçlandığı bu durumda, kişinin stresle başedememesi ve sonuçta gelişen bir dizi davranışsal semptomatoloji ile beraber şizofreni ortaya çıkar. Bu arada DLPFC'nin DAerjik disfonksiyonu, bu bölgeden kalkıp mezolimbik bölgelere giden (mezolimbik DAerjik aktivasyon üzerinde inhibitör rol alan) kortikofugal yolların inhibe olması nedeniyle mezolimbik sistem hiperaktif duruma geçerek (disinhibisyon) hastayı halüsine, ajite ve korkulu bir klinik tablonun içine sokar. Çevresel faktörlerin, bu olaylar zinciri üzerindeki etkisi ise şudur: bu zayıflamış nörokimyasal kapasiteye başedilebilir ya da edilemez stres dolu olaylar yüklemesi ya da yüklememesi. Yaşlanma ile birlikte subkortikal DAerjik aktivitenin düşmesi, mezolimbik DAerjik aktivasyona bağlı pozitif semptomatolojinin gerilemesine ve (kronik olgularda) negatif semptomatolojinin ön planda görülmesine neden olur. Kadın hastalarda şizofreninin geç başlangıcı ve daha iyi prognoz göstermesi şeklinde yapılan klinik gözlemler vardır. Bu durum, normal kadınlarda DAerjik aktivasyonun normal erkeklere göre daha ileri yaşlarda tepe noktasına ulaşması ve daha yavaş biçimde geriye, normal düzeylerine inmeleriyle ilgili olabilir.

Bu yaklaşım akla yakın görünmekle birlikte, henüz etyolojiye ilişkin bir çıkarsama yapamamıştır. Yani DLPFC'deki lezyonun gerçek nedeni nedir? Buna ilişkin şu ana kadar kesinleşmemiş birtakım görüşler bildirilmiştir. Herediter ensefalopati, enfeksiyon ya da postenfeksiyöz bir durum, immünolojik bozukluğa bağlı bir hasar, perinatal travma ya da ensefalopati, toksik bir tabloyla karşılaşma, primer metabolik bir hastalık ve benzeri faktörlerin etyolojik bir lezyon oluşturabileceği bildirilmiştir. İkinci olarak, etyolojide belirli bir olay ya da hastalık yoktur. Yalnızca, gerçek bir lezyonun yerine kantitatif fizyolojik değişimler yaratabilen ve toplumun %0.5'inde görülen herediter ve öteki sebeplerin suçlanabileceği rölatif bir hipoplazi ya da displazi söz konusudur. Bu durum şizofreninin diatez-stres modelindeki diatez'e karşılık gelir.

Belki de şizofreninin bir sendrom olması nedeniyle, yukarıda sayılan herbir etyolojik faktöre karşılık gelen bir klinik alt tip vardır. Ya da hastalıkta tek bir neden olmakla birlikte, bir patojenetik devamlılık söz konusudur. Yani klinik tabloyu aynı patojenetik etkenin şu ya da bu şiddette oluşu belirler. Aynı patojenetik sürecin bir ucu A tipi klinik tabloyu yaratırken, diğer ucu B tipi klinik tabloyu yaratmaktadır. Bu patojenetik sürece en uygun adaylardan birisi bugün için DLPFC disfonksiyonu gibi durmaktadır. Bu disfonksiyonun BT'de

genişlemiş ventriküller şeklinde yapılan tespitinde, lezyonun büyüklüğü -daha fazla genişlemiş ventriküller- ile kötü prognoz arasında bağlantı kurulmuştur. Yani patojenetik devamlılık çizgisinde biyokimyasal bozulmanın "en ağır" ucunda, yine " en ağır" klinik tablo ile karşılaşılmaktadır.

Bu yaklaşımın teyit edilebilmesi için planlanabilecek araştırmalar şu noktalar üzerinde yoğunlaşmalıdır. Acaba vaktinden önce puberte dönemine giren kişilerde şizofreni başlangıcı da erken mi oluyor? Yüzyılımızın başlarında insanlar bugünkünden daha geç seksüel matürasyonlarını tamamladıklarına göre, bugünkü şizofrenler, o günkülere göre daha erken yaşta mı ortaya çıkmaktadırlar? DLPFC'de postmortem DA aktivasyonu ne durumdadır? Mezokortikal DAerjik hipoaktivasyonu ortadan kaldıracak, sadece bu bölgeye selektif dopamimetik ajanlarla replasman tedavisi yapabilirmiyiz? Sadece mezolimbik bölgelerde etkili selektif DA antagonistleri ile çalışabilirmiyiz? Bütün bunlar, bu konuyla ilgili yarının araştırmalarını oluşturacaktır.

Son olarak bir noktadan bahsetmek yerinde olacaktır. Şizofreni tedavisinde ilginç biçimde "sosyal aktiviteyi geliştirme" ve "uğraşı tedavisi"nin yüz güldürücü olduğu, buna karşılık içgörü kazandırma uğraşılarının hastayı daha da kötüleştirdiği bilinmektedir. Acaba ilk iki tedavi biçiminde hastanın DLPFC otonomitesine ihtiyacı, son tedavi biçimine göre daha mı azdır? Yani hasta yetersiz DLPFC'i nedeniyle içgörü kazanamamakta, bu yetersizliği farkettikçe de kötü olmaktadır. Buna karşılık uğraşı tedavilerinde "yeterli" DLPFC gerekmemektedir. O nedenle bu tedavilerde başarı sağlanabilmektedir. İçgörü kazandırma uğraşısı sırasında hasta DLPFC disfonksiyonu nedeniyle içgörü kazanamamakta ve hissettiği yetersizliği onu daha kötü bir klinik tabloya sürüklemektedir. Psikanalizdeki ego ya da nörobiyolojideki DLPFC defektini gösterir yaklaşımların yerine, bunlara ihtiyaç duymayan ya da olabildiğince az ihtiyaç duyan yaklaşımların şizofreni tedavisinde daha etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Şizofreninin gelişimsel hipotezine kolesistokinin yaklaşımı

Kolesistokinin 33 aminoasidden oluşan, orijinal olarak gastrointestinal sistemde bulunan bir peptiddir. CCK ayrıca beyinde de yüksek konsantrasyonlarda bulunur. CCK MSS'de substansiya nigranın pars kompakta ve ventral tegmental saha (A9 ve A10)'da DA ile birlikte lokalizedir. CCK'nın bir nörotransmitter ya da nöromodülatör olarak etki yaptığı düşünülmektedir. Bazı radyoimmunoessey çalışmalarında şizofren beyinlerin temporal lob yapılarında düşük CCK konsantrasyonları bulunmuştur (110). Fakat bu bulgu aynı konu üzerinde

yapılan 2 çalışmada tespit edilememiştir. Farmery ve ark. (1985) postmortem şizofrenik beyinlerin hipokampal homojenatlarında CCK reseptör bağlanmasında %40 azalma; frontal korteks homojenatlarında ise %20 oranında bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir (67).

Bu CCK/DA hücreleri topografik olarak DAerjik yolaklar boyunca nükleus akkümbens, amigdal, hipokampus ve entorinal korteks (prefrontal korteks)'e projekte olurlar. CCK, DAerjik sistemin fonksiyonlarını etkiler. Örneğin CCK peptidleri DA turnoverini ve salınımını azaltır. Substansiya nigradaki DA nöronları üzerinde CCK reseptörleri bulunur ve bu nöronlar CCK verilerek uyarılabilir. Nöroleptiklerin kronik uygulaması frontal korteks ve mezolimbik bölgelerdeki CCK reseptör sayısını arttırır.

Beynin gelişimi sırasında CCK düzeyleriyle reseptör sayılarında değişiklikler görülür. Sıçan beyninde, doğumdan postnatal 27'nci güne kadar CCK reseptör artışına rastlanır. Bu artış postnatal 6-9 ve 13-21 günleri arasında daha belirgindir. Postnatal 13-21 günleri arasındaki artış, prepiriform korteksteki kortikofugal liflerin geliştiği devreye uyar. Bu gelişim anında korteksin her bölgesi homojen CCK aktivitesi göstermez, aktivite dağınık ve bölgeseldir. Gelişiminde daha aktif olan beyin bölgesi daha yüksek CCK aktivitesine sahiptir. Beynin gelişimi sırasında kortekste yerleşik CCK aktivitesi gösteren hücreler, bu bölgelere yönelen aferent bağlantılar için bir "mıknatıs" özelliği gösterirler ve kortikal gelişim için bu hücreler vazgeçilmezdir.

A9 ve A10 hücre gruplarından çıkan CCK/DA projeksiyonları nükleus akkümbens ve santral amigdal nükleusu (şizofrenlerde her iki bölgede de D_2 reseptörlerinde artma vardır) inerve ederler. Striatumu inerve eden DA projeksiyonlarında CCK bulunmaz. Ancak yukarıda anılan ilk iki bölgenin şizofreni tedavisindeki nöroleptik etkisi açısından striatumdan daha önemli bölgeler olduğu bildirilmiştir. Yani şizofrenide CCK/DA sistemi yalnızca DA ihtiva eden nöronlara göre daha etkili görülmektedir.

CCK ve dopaminin MSS'de en yoğun olarak etkileştikleri bölgelerin nükleus akkümbens, temporal lob ve hipokampüs olduğu bildirilmiştir. Şizofrenlerde subkortikal DA sistemlerinin hiperaktif olmasına karşılık, bu bölgede CCK aktivitesinde bir değişiklik görülmemiştir. Ancak özellikle amigdalde ve hipokampüste CCK aktivitesinde azalma tespit edilebilmiştir.

Hipokampüs piramidal hücreleri forniks yoluyla nükleus akkümbens ile bağlantı halindedir. Bu bağlantı eksitatör bir rol üstlenmiştir. Hipokampüs ve

nükleus akkümbenste azalmış aktivasyona bağlı olarak DA sekresyonu ve kullanımında düşme ve sonuçta DA içeriğinde artmaya neden olur (şizofrenlerde görüldüğü şekliyle). Şizofrenlerde hipokampüs CCK aktivitesinin düşmesi, nükleus akkümbensteki aktivasyonu yavaşlatarak DA kullanım ve salınımında düşmeye ve dolayısıyla da doku DA konsantrasyonunun artışına neden olur.

Bu bulguların gelişimsel hipotez ile bağlantısı nasıl kurulabilir? Şizofrenlerde etyolojik role sahip olduğu düşünülen bir lezyon, korteks aferentlerinin gelişimi için hayati öneme haiz CCK hücrelerini tahrip edebilir. Böyle bir tahribin parahipokampal ve entorinal korteksteki pre-alfa ve pre-beta katmanlarında var olduğu bildirilmiştir. Anomali, CCK nöronları üzerindeki reseptörlerin belirleyiciliğini yapan genetik faktörlerle ilgili olabilir. CCK hücre reseptörlerinin genetik bir nedenle gelişmemesi, uygun zamanda (kortikal bağlantıların gerçekleştiği beyin gelişim aşaması) CCK sentezinin ortaya çıkmasını engeller. Benzer şekilde, hipokampüs ve amigdaldeki CCK nöronları da etkilenir. Bu son iki bölgedeki lokal CCK sistemlerinin defekti yukarıda açıklanan mekanizma üzerinden nükleus akkümbenste DA'in artışına ve şizofreni semptomlarının erken yaşta ortaya çıkmasına ve de negatif belirtilere neden olur.

Şimdi CCK ve DA arasındaki bağlantıları anatomik düzeyde görelim. Entorinal kortekste toplanan kortikal girdiler subikulum ve parahipokampal girus aracılığı ile hipokampüse girer. Parahipokampal girus ve subikulum hipokampüse girip çıkan uyarılara "kapı" görevi görür. Entorinal bölgeyle amigdal ve striatum arasında karşılıklı bağlantılar vardır. Bu nedenle entorinal korteksteki CCK değişiklikleri amigdal, hipokampüs ve striatal fonksiyonları etkiler. Entorinal korteksin CCK ihtiva eden nöronları, medial perforan yoldan geçerek hipokampüste sonlanırlar (muhtemelen piramidal hücrelerin apikal dendritlerinde). Hipokampüs içinde yerleşik CCK nöronlarında herhangi bir kayıp olmasa bile, medial perforan yoldaki bozulma eksitatör piramidal girdilerin ortadan kalkmasına neden olur. Bu şekilde eksitatör uyarıların ortadan kalkması klinik olarak distrofiye, anatomik olarak da CCK reseptörlerini taşıyan piramidal hücrelerin kaybına yol açar. Piramidal hücrelerin (CCK reseptörü taşıyan) nükleus akkümbense projekte olduğu bilinmektedir. Piramidal hücre kaybı, nükleus akkümbens üzerindeki stimülasyonun kaybolmasına neden olarak bu bölgedeki DA salınım ve kullanımını azaltıp, DA konsantrasyonunu artırır. Bu son bulgu da şizofrenideki mezolimbik DAerjik hiperaktivasyona uyar.

Şizofrenide DA reseptörleri

Şizofrenide DA hipotezi içinde anılan ve asıl olarak, DAerjik hiperaktivasyonu zemin alan yaklaşımın bir de reseptör düzeyinde işlenen boyutu vardır.

Dopamin reseptörleri. Dopaminin organizmada ikili bir nörotransmiter etkisi vardır. İlki bir başka nörotransmiter olan noradrenalinin prekürsörüdür. İkincisi kendisi bir nörotransmiterdir. Son dekata kadar dopaminin D_1 ve D_2 reseptörleri tanımlanabilmişti. Gerek klonlama ve sekanslama, gerekse farmakolojik çalışmalarda dopaminin 3 değişik reseptörü daha tanımlanmıştır. Her bir reseptör yaklaşık 400 aminoasit içerir, sinir hücresi zarına 7 bölgeden bağlanır, hücre içi ve dışı konumları vardır. Her ne kadar reseptörler birbirlerine yapısal olarak benzeseler de biyokimyasal ve farmakolojik olarak farklı iki aileye ayrılabilirler: D_1 ve D_5 reseptörlerini içeren D_1 ailesi; D_2, D_3 ve D_4 reseptörlerini içeren D_2 ailesi. Bunun yanında D_2'nin iki izoformu vardır (111). D_2 benzeri reseptörler halen şizofreniye yatkınlıkta rol oynadığı düşünülen ve yeni antipsikotik ilaçlar için terapötik hedef kabul edilen reseptör alt grubudur (112).

DA D_1 reseptör ailesi. D_1 reseptörleri bazal ganglionlar ve bazı neokortikal ve limbik bölgelerde yüksek kantitelerde olmak üzere, beyinde en fazla bulunan DA reseptörüdür. Neokortikal, prefrontal D_1 reseptörleri şizofrenide bozulduğu bilinen epizodik bellek, emosyon ve kognisyon gibi fonksiyonlarla ilişkilidirler. Radyoligant bağlama yöntemiyle ölmüş şizofrenlerin bazal ganglionlarında da D_1 reseptörleri tanımlanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir PET çalışmasında ilaç kullanmayan genç şizofren hastalarda yaş eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bazal ganglionlarında D_1 reseptör bağlanmasının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur (113). Başka bir PET çalışmasında ise D_1 reseptörlerindeki azalmanın striatumda değil, prefrontal kortekste olduğu saptanmıştır (114).

Tipik nöroleptikler etkileri nedeniyle D_2 reseptöründen geribildirim yoluyla beyinde DA sentez ve salımını uyarırlarken; bu ilaçların D_1 reseptörü üzerine minimal etkileri vardır. Böylece DA salınımının uyarılması, PET çalışmalarında da gösterildiği gibi; şizofrenide azalmış D_2'ye D_1 dengesini normalize etmeye eğilimli olacaktır. Maymunların tipik ve atipik antipsikotiklerle tedavisi DA salımının neden olduğu bir etki ile prefrontal kortekste D_1 reseptör dansitesini azaltır (115). Gerçekten böyle etkiler göstermektedir ki tipik antipsikotikler kadar atipikler de beyinde D_2'ye D_1 reseptör aktivitelerinin balansını arttırabilir ve D_1 ile regüle edilmiş yolakların stimulasyonuna neden olabilirler. Bu genel

etki antipsikotik etki için önemli olabilir. D_5 reseptörleri birkaç beyin bölgesinde görünmüştür. Striatumda, yoğunluğu D_1 için olandan çok daha azdır. Fonksiyonu, mevcut ilaçlar için seçici olmadığından bilinmemektedir (116).

DA D_2 reseptör ailesi. D_2 reseptörleri bazal ganglionlarda yüksek dansitede olmak üzere, insan beyninde ikinci en bol bulunan DA reseptörüdür (117). Genç şizofren hastalarda bu reseptörün, bazal ganglionlardaki toplam dansitesinin in vitro nekropsi çalışmalarında ve in vivo PET veya SPECT çalışmalarında anlamlı düzeyde değiştiği görülmemiştir (118,119). Ekstrasellüler bölgelerdeki D_2 reseptörü dansite düşüklüğü ise şizofreni araştırmaları için açık bir araştırma alanıdır. İlaç kullanan şizofrenlerin bazal ganglionlarındaki D_2 reseptör tutulumları PET ile belirlenmiştir. Tipik nöroleptikler için tutulum tahminen D_2 reseptör blokajını yansıtmaktadır. Tipik nöroleptiklerin konvansiyonel dozlarıyla tedavi edilen hastalarda D_2 reseptör tutulumu %70-90'dır. EPS yan etkileri olan hastalar bazal ganglionlarda D_2 reseptör blokajının neden olduğu ilaç nedenli-EPS yan etkileri göstermeyenlere göre daha yüksek D_2 reseptör tutulumu gösterirler (120,121).

Atipik antipsikotiklerin prototipi olan klozapinle tedavi olan hastalar anlamlı düzeyde daha düşük D_2 reseptör tutulumu (%20-70) gösterirler (121). Böylece klozapinin düşük EPS eğilimi belki de bu ilacın D_2 reseptör düşük tutulumu nedeniyledir. D_2 reseptörü, konvansiyonel antipsikotik ilaçlar için ana hedef olarak kabul edilirler. Yakın gelişmeler tabloyu karmaşıklaştırmıştır. Şimdi daha belirgindir ki D_2 reseptör ailesinde üç reseptörden herhangi biri için gerçekten selektif bir ilaç yoktur (122). Bundan dolayı, güncel olarak klinik çalışmalar için sadece D_2 reseptörüne selektif bir antagonist yoktur. Antipsikotik ilaç etkisi için D_2 reseptör teorisini değerlendirmede böyle antagonistler gerekecektir. Antipsikotik fenotiazinler, bütirofenonlar hepsi de D_2, D_3 ve D_4 reseptörleri için yüksek afiniteye sahiptirler ve klinik dozlarda bu antipsikotikler D_2 reseptörü için anlamlı düzeyde tutulum gösterirler (123). Sülprid ve remoksiprid gibi benzamid deriveleri D_2 ve D_3 reseptörleri için yüksek afiniteye sahipken, D_4 reseptörü için düşük afinite gösterirler. Bu bulgu potent antipsikotik etkinin D_4 reseptör blokajı yokluğunda da kurulabileceğini gösterir. Baskın olarak limbik lokalizasyonlu olan D_3 reseptörü, D_2 ve D_4 reseptörleri bir yana antipsikotik etki için ilginç bir adaydır. Bu ise D_2 reseptör etkisinden ayrıştırılmış selektif D_3 reseptörü ilacı yapılması yönünden uygun bir yol olabilir. D_4 reseptörleri striatumda D_1 ve D_2 reseptörlerinden 10 ila 100 kez daha düşük dansitede bulunurlar (116). Seeman ve ark. (1993) ölmüş şizofren hastalarda bazal ganglionlarında D_4 reseptörlerinin 6 kat arttığını bulmuşlardır

(124). Benzer bir yaklaşımla, aynı ligand kombinasyonu ile Reynolds ve Mason (1994) ise şizofren hastaların bazal ganglionlarında D_4 reseptörünün varlığını doğrulayamamışlardır (125).

Dopaminin MSS'deki etkilerinden ayrı olarak sempatik gangliyonlar, vasküler sistem, paratiroid bezi ve hipofiz fonksiyonlarını kontrol eden hipotalamus üzerine olan etkileri söz konusudur. Dopaminin kendi reseptörleri üzerine olan etkileri ikinci haberci sistemleri üzerinden gerçekleşir. Dopaminin periferdeki etkileri ve reseptör bağlanma çalışmalarının sonunda, DA reseptörlerinin farklı tipleri ortaya çıkartılabilmiştir.

Dopaminin süperior servikal ganglion üzerinde adenilat siklazı uyarıcı etkisi vardır. Adenilat siklazın süperior servikal gangliondaki DA ihtiva eden internöronlara etkisi doğrudan bir etkidir ve propranolol gibi beta blokerler ya da NA sentez inhibitörlerince inhibe edilemez. DA, benzer şekilde retina ve striatumdaki c-AMP'yi de stimüle eder. Bu etki adenilat siklaz aktivitesinin sonucudur. Antipsikotik ilaçların, DA reseptörleri üzerinden adenilat siklazı inhibe edici etkisi vardır. Fenotiyazinler ve tiyoksantenlerin antipsikotik etkinlikleriyle, adenilat siklazı bloke etmeleri arasında pozitif bir korelasyon vardır. Yani zayıf adenilat siklaz blokajı gösterenler, aynı zamanda zayıf antipsikotik etki gösterirler.

Fakat aynı korelasyon butirofenonlar için gösterilememiştir. Bazı dokularda da DA agonistlerinin c-AMP'yi uyaramadığı, nöroleptiklerin de c-AMP'yi inhibe edemediği bulunmuştur. Bu durumda bazı DA reseptörlerinin c-AMP ile bağlantılı, diğer bazılarının da c-AMP ile bağlantısız çalıştığını ya da reseptörlerden birisinin c-AMP stimülasyonu yaparken, ötekinin c-AMP inhibisyonu yaptığını kabul etmek gerekecektir.

D_1 reseptörlerinin, adenital siklaz aracılığı ile c-AMP yi arttırdığı bildirilmektedir. Paratiroid bezde, selektif D_1 reseptör agonistlerinden SKF 38393'ün c-AMP'yi artırdığı gösterilmiştir. Fakat bu etki D_2 reseptörlerine selektif ilaçlar tarafından yaratılamamıştır. DA agonistleri parathormon (PTH) sekresyonunu da uyarırlar ve c-AMP ile PTH artışı arasında pozitif bir korelasyon vardır. Yani c-AMP, D_1 resepörleri ile PTH arasında ikinci haberci görevi görür.

Retinada, horizontal hücrelerle sinaps yapan amakrin hücrelerde DA bulunduğu bildirilmiştir. DA stimülasyonu ile horizontal hücrelerden c-AMP salınımı olduğu ve bununda muhtemelen D_1 reseptörleri üzerinden gerçekleştiği bildirilmiştir. Dopaminin, ayrıca bu hücrelerde ışığa duyarlılığı kontrol altında

tutan spesifik hiperpolarize potansiyellerin belirgin biçimde artmasına neden olduğu ve böylece retinanın ışığa duyarlılığında da önemli bir rol aldığı gösterilmiştir. Dopaminin retinadaki bu etkileri, dibütiril c-AMP tarafından taklit edilmektedir. O halde dopaminin retinadaki etkileri D_1 reseptör bağlantılı olduğu gösterilmiş olan c-AMP aracılığı ile gerçekleşir. D_1 reseptörü taşıyan kan damarları ve striatum gibi diğer bazı dokularda da DAerjik stimülasyonun c-AMP artışına neden olduğu bildirilmiştir. D_1 reseptörü-c-AMP bağlantısı dolaylı olarak bir başka yolla da gösterilebilmiştir. Adenilat siklazı aktive eden bir enzim sistemi içeren kolera toksini, sıçanlarda bilateral olarak nükleus akkümbense enjekte edildiğinde, hayvanların lokomotor bir aktivasyon içine girdiği görülür. Bilindiği gibi DA enjeksiyonları da aynı etkiyi gösterir. D_1 reseptörleri ve c-AMP arasındaki bağlantıya daha doğrudan bir kanıt, yeni bir çalışmadan gelmiştir. Buna göre spesifik bir fosfoprotein olan DARPP-32, dopaminin varlığında sıçan striatumunda c-AMP'ye bağlı protein kinaz tarafından fosforile edilir. DARPP-32 beyinde D_1 resepörlerine paralel bir dağılım gösterir. O halde DARPP-32 fosforilasyonunu gerçekleştiren protein kinazın bağlı olduğu c-AMP de D_1 reseptörlerine paralel bir dağılım gösterir.

D_2 reseptörleri ve adenilat siklaz inhibisyonu. Bir grup çalışma, D_2 reseptörleri tarafından adenilat siklazın, dolayısıyla da c-AMP'nin inhibe edildiğini göstermiştir. D_2 reseptörleri için ideal biyokimyasal model hipofiz bezidir. Hipofizin ara (intermediate) lobundaki D_2 reseptörlerinin uyarılması bu bölgedeki adenilat siklaz aktivitesini düşürmüştür. D_2 reseptörleri aracılığı ile gerçekleşen bu inhibisyon için guanin trifosfat (GTP)'ın varlığı gereklidir. DAerjik agonistlerin c-AMP üzerindeki inhibitör etkisi, özellikle izoproterenol, kolera toksini, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) veya forskolin verildiğinde bariz biçimde ortaya çıkar. Çünkü anılan bu bileşiklerle önce adenilat siklaz stimulasyonu olur ve peşinden verilen DA agonistleri artmış c-AMP miktarını dramatik biçimde düşürür. Hipofizde DA agonistlerince benzer bir c-AMP inhibisyonu, vazoaktif intestinal peptid (VİP) uyarısına bağlı gelişen c-AMP artışlarından sonra da gösterilmiştir.

Hipofiz ara lobundaki D_2 reseptörlerinin uyarılması üç fizyolojik sonuç yaratır (126): a) c-AMP sentezi azalır, b) Plazma membranındaki spontan rejeneratif elektriksel aktivite azalır, c) Alfa-melanosit stimüle edici hormon (α-MSH) benzeri peptid salınımı azalır. Burada bahsedilen c-AMP azalması şüphesiz adenilat siklaz aktivitesinin azalmasına bağlıdır. α-MSH benzeri peptidin salınımındaki azalmanın hangi faktörlere bağlı olduğu ise tartışma konusudur. α-MSH benzeri peptid azalması, c-AMP sentezinin azalması ile elektriksel aktivitenin inhibisyonuna bağlı olabileceği gibi; elektriksel aktivitenin

inhibisyonu sonucu, kalsiyum (Ca^{++})'un melanotrop hücrelere girişindeki düşüşe de bağlı olabilir. Ekstrasellüler ortamdan Ca^{++}'un uzaklaştırılması, hormonun sentezini azaltmakla beraber c-AMP sentezinde bir değişme yaratmaz. Bu durumda hormonun inhibisyonunda c-AMP'nin etkin bir rolü olmadığı düşünülebilir.

Sıçan striatumunda selektif D_2 reseptör agonistlerinden LY 141865'in D_1 reseptörlerince uyarılan c-AMP artışını inhibe ettiği ve bu inhibisyonunda selektif D_2 antagonistlerinden sülpirid tarafından kırıldığı (disinhibisyon) gösterilmiştir. Yukarıda bildirildiği gibi D_2 reseptörlerinin c-AMP inhibisyonu için GTP gerekli olmakla birlikte, yeterli değildir. İnhibisyon için GTP'ın yanısıra, Ni (inhibitör protein) de gerekmektedir.

D_1 ve D_2 reseptörlerine yönelik radyoligand çalışmalarında kullanılan agonist ve antagonistler, bu iki reseptörün herbirinin iki ayrı alt tipi bulunduğunu düşündürmüştür. Ancak bu kanıtlanamamış ve her bir reseptörün kendi içinde dönüşüm gösterebilen ve iki ayrı pozisyona girebilen konumları olduğu, bu yüzden de sanki 4 ayrı tipte DA reseptörü varmış gibi bir izlenim alındığı bildirilmiştir (127).

MSS'de DA reseptörleri. MSS'de D_1 reseptörlerinin hemen tamamı striatal internöron gövdelerinde yer alırken; D_2 reseptörlerinin yarısı striatal internöronlarda, diğer yarısı da striatumun eferent bağlantılarında yerleşiktir. D_2 reseptör agonistlerinin striatal asetilkolin (Ach) sentez ve turnoverinde inhibe edici etkisi olduğu, bu etkinin de doğrudan kolinerjik nöronlar üzerinden gerçekleştiği bildirilmiştir. Benzer şekilde D_2 reseptörüne selektif ilaçların glutamat ve CCK sekresyonu üzerine de modüle edici etkide bulunduğu söylenmektedir. Striatal glutamat salınımı asıl olarak kortikostriatal traktustan, CCK salınımı ise temporal lobdan köken alan bir traktustan gerçekleşir. Glutamat ve CCK üzerine olan etkiler, presinaptik yerleşimli D_2 reseptörleri üzerinden gerçekleşmektedir. Kortikostriatal terminallerde yerleşmiş olan D_2 reseptörlerinin GTP ye bağımlı olmadıkları gösterilmiştir. SKF 38393 gibi D_1 agonisti maddelerin striatal Ach salınımı üzerine etkisiz olduğu görülerek kolinerjik nöronların D_1 reseptörü bulundurmadığı iddia edilmiştir.

Diğer beyin bölgelerinden serebral korteks, amigdal, hipokampüs, hipotalamus ve karotid arterde hem D_1 hem de D_2 reseptörleri bulunmaktadır. Ek olarak D_2 reseptörleri septumda ve septal bölgelerden hipokampüse giden kolinerjik nöronlarda bulunur. Hipotalamustaki D_2 reseptörleri ise ß-endorfin salınımını modüle ederler.

Striatumda DA, kendi otoreseptörleri (muhtemelen D_2 tipinde) aracılığı ile kendi salınımını inhibe eder. Bu inhibisyon D_2 reseptör agonistleriyle engellenebilirken, D_1 reseptör agonistlerince engellenemez. D_1 reseptör agonisti SKF 38393'ün bu sistemde etkisiz olduğu gösterilmiştir. Yani DAerjik sistem otoreseptörleri D_2 tipindedir.

Şizofrenik hastaların beyninde postmortem olarak yapılan çalışmalarda 3H-bütirofenon bağlanması %50-200 oranında artmış olarak bulunmuştur. Ancak bu hastaların çoğu nöroleptik tedavisinden geçmiş hastalardır. O nedenle tespit edilen reseptör artışının hastalığa bağlı primer bir proçes mi, yoksa nöroleptiklere bağlı iyatrojenik bir etki mi olduğu tartışmalıdır. Bu konudaki ilginç bir çalışmaya göre ölüm anına kadar nöroleptik alan hastalar, ölümden bir ay önce tedaviyi bırakan hastalara göre belirgin biçimde daha yüksek reseptör dansitesi göstermişlerdir. Bu şaşırtıcı bir sonuçtur. Çünkü nöroleptiğin bırakılmasından bir ay gibi kısa bir süre sonra reseptör sayısındaki yükselme geri dönmemelidir. Hatırlanacağı üzere, geç diskinezideki reseptör aşırı duyarlılığı, geri dönüşümsüz karakterdedir. Bu bulgunun karşısında, bir yıl gibi uzun bir süre nöroleptiği bıraktıktan sonra ölen hastalarda, yüksek ^{3}H-spiperidol bağlanmasının bulunduğu bir başka çalışma yer almıştır. Bu son çalışmayla beraber, şizofreniklerdeki DA reseptör artışının yalnızca ilaçlara sekonder olamayacağı düşünülmektedir. DA reseptör artışı çoğu hastada geç diskinezi olmaksızın da ortaya çıkmaktadır. Huntington koreli hastalar uzun süreli nöroleptik kullandıkları halde, onlarda DA reseptör artışı görülmemektedir. Bu ise şizofrenlerdeki reseptör artışının primer bir patoloji olduğunu düşündürür. Crow'un bildirdiğine göre Tip 1 hastalar D_2 reseptör artışı ile beraberken, Tip 2 hastalarda böyle bir artışa rastlanmamaktadır. Bu değerlendirme niçin bazı hastalarda DA reseptör artışı görülmediğini açıklayabilir. D_2 lerin aksine D_1 reseptörlerinde ne ilaca bağlı, ne de hastalığın primer patolojisine bağlı bir artış görülememiştir. Ancak yeni bir çalışmada, şizofren hastalarda D_1 reseptörlerinin adenilat siklazı aktive edici etkilerinde bir artış görüldüğü bildirilmektedir (34).

D_2 reseptör sayısının artışına ilişkin ilginç sonuçlardan birisi de uzun süre nöroleptik kullanan bazı şizofren hastalarda kusma görülmesidir. Bilindiği gibi nöroleptikler antiemetik etkilidir. Onların bu etkisi gözönüne alındığında kusma reaksiyonunun gelişmesi çelişki gibi görünmektedir. Ancak, uzun süre nöroleptik kullanımına bağlı olarak, “area postreama” bölgesinde (kusma merkezi) D_2 reseptör sayısında artış ve aşırı duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. Kusmanın bu bölgedeki aşırı duyarlı D_2 reseptörlerine bağlanabileceği bildirilmektedir. Bu son bulgu da nöroleptik etkisine bağlı olarak, beynin bazı bölgelerinde D_2 reseptör sayısının artabileceğini vurgular.

Sonuçta, hem nöroleptiklere hem de şizofreninin kendisine bağlı olarak, beynin bazı bölgelerinde D_2 reseptör sayı ve duyarlılığında artma olabileceğini öngörebiliriz. DA hipotezinin son bölümünde, bu hipoteze karşı bugüne kadar yapılmış en "tutarlı" eleştiriye cevap vermeye çalışmak uygun olacaktır. Bu eleştiri şudur: Nöroleptiklerin klinik etkilerinin başlaması için günler geçmesi gerektiği halde, bunların reseptör blokajları saatler içinde ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla klinik tablo DAerjik hiperaktivasyona bağlanamaz.

Nöroleptiklerin klinik etkilerinin zaman bağımlı olarak görülmesi ile yarattıkları DA reseptör blokajının ise hemen başlaması arasında uzun süre açıklanamamış bir çelişki bulunmuştur. Nöroleptiklerin tedavi etkinlikleri bir haftalık süre içinde görülmeye başlar. Hatta bu klinik etki hastalar arasında bireysel farklılık da gösterebilir. Yani bir hastada klinik cevap bir haftada görülürken, diğer bazılarında etkinin ortaya çıkması haftalar hatta aylar alabilir. Benzer şekilde yan etkiler de zaman-bağımlıdır. Akut distoni ve parkinsonizm gibi belirtiler daha kısa sürede ortaya çıkarken, geç diskinezi gibi bir tablo en az üç aylık (bazılarına göre 1 ay, bazılarına göre de 6 ay) bir ilaç kullanımı sonunda görülür. Halbuki radyoaktif bağlanma çalışmalarında nöroleptiklerin DA reseptörlerini, verilmelerinden saatler sonra işgal ettiği gözlenmektedir. Nörokimyasal ve klinik etkiler arasındaki bu zaman kayması nasıl açıklanabilir? Yine yapılacak böyle bir açıklama, uzun süreli nöroleptik kullanımı sırasında bazı ekstrapiramidal yan etkilerin kendiliğinden ortadan kalkmasını da izah edebilecek şekilde genişletilebilir mi? Bu soruların cevabı elektrofizyolojik temelde verilebilir. Hayvan çalışmalarından anlaşıldığı üzere, bir antipsikotik ilaç verildiğinde başlangıçta bazı akut değişiklikler oluşur. Öncelikle ortabeyindeki DA hücre ateşlenmesinde ve DA hücre aktivitesinde bir artış meydana gelir. Ayrıca hücreler düzensiz tarzdaki ateşlenmeden çıkıp patlama tarzı ateşlenmeye kayarlar ve ikinci haberci sistem c-AMP'lerle reseptörlerin birleşmesi sıkılaşır. Bütün bu olayların net sonucu, değişik biyokimyasal tekniklerle gösterildiği gibi sinir sonlarından DA akışıdır.

Antipsikotikler postsinaptik DA reseptör blokajı da yaparlar. Antipsikotik etkiden ve Parkinsoniyen belirtilerden asıl olarak bu blokaj sorumludur. Kronik kullanımla birlikte uzun süreli blokaj, DA reseptörlerinde aşırı duyarlılığa neden olur ve geç diskinezi ortaya çıkar. Bu hatırlatıcı bilgilerden sonra, antipsikotik ilaçların aslında dopaminin kompetetif (yarışçı) antagonistleri olduğunu bildirerek yukarıdaki soruların cevabını almaya çalışabiliriz. Farmakolojik antagonizma (diğer antagonizma şekilleri kimyasal ve fizyolojik antagonizmadır) kompetetif ve kompetetif olmayan olmak üzere iki tiptir. İlaç ya da etkin madde kompetetif şekilde, aynı reseptöre karşı yarışan agonist ve

antagonist reseptöre reversibl şekilde bağlanır. Yani birisinin konsantrasyonu artırıldığında, reseptöre bağlı olan diğeri bağlanma yerinden uzaklaştırılabilir. Burada söz konusu olan DA reseptörleri için yarışma halindeki agonist DA, antagonist ise antipsikotik ilaçtır. Kompetetif olmayan farmakolojik antagonizmada ise antagonistler reseptörlere irreversibl bir şekilde bağlandıklarından, agonistin konsantrasyonunun artırılmasıyla antagonist yerinden edilemez. Bu nedenle de agonistin artan dozlarına rağmen elde edilen maksimum cevap değişmez, elde edilen cevap da antagonist moleküllerinin işgal etmeyip boş bıraktıkları reseptörler üzerinden gerçekleşir.

Yukarıda bahsedildiği gibi, nöroleptiklerin hastaya verilir verilmez ortaya çıkan farmakolojik bir etkisi vardır: sinir sonlarından DA akışı. Bu durumda postsinaptik reseptörler nöroleptik ilaçlarca bloke edilmiş olsa bile (ilk saatlerde bu blokaj yetersizdir) sinaptik yarıkta bolca bulunan DA tarafından, kompetetif antagonizma dinamikleri gereği yerlerinden bir ölçüde uzaklaştırılır. Boşalan reseptörler DA ile bağlanarak psikoz patojenezinde yer alan DA hiperaktivasyonunu sürdürürler. Ne zaman yeterli nöroleptik dozajı ile artmış sayıda reseptör bloke edilir ya da DA sekresyonu azalır, o zaman antipsikotik etki başlar. Yapılan araştırmalarda belirgin klinik etkinin görülebilmesi için ya reseptörlerin %80-90 oranında bloke edilmesi ya da salınan dopaminin %90 oranında yıkılması gerektiği ortaya çıkmıştır (128).

Yine de bu kanıtlar klinik etkinin gecikmesini yeterince açıklayamamaktadır. Çünkü nöroleptikler bir yandan DA reseptörlerini bloke ederken, diğer yandan DA sekresyonunu artırırlarsa etkili bir DA hipoaktivasyonu sağlayamazlar. Öyleyse bu durumda klinik ve yan etkiler hangi fizyolojik temelde ortaya çıkmaktadır? Bunun cevabı DA nöronlarında gelişen depolarizasyon inaktivasyonudur. Biyokimyasal çalışmaların gösterdiğine göre nöroleptiklerle beraber aşırı DA salınımı bir süre sonra -en azından striatumda- depolarizasyon inaktivasyonuna (nöronun depolarize edilememesi) neden olarak DA salınımını giderek düşürür. Sinaptik alanda giderek azalmış DA miktarı, antipsikotik ilaç moleküllerine karşı etkili bir yarışma yapamaz ve post sinaptik DA reseptörleri alanını tamamen nöroleptiklere terkeder. İşte bu anda etkili ve yeterli bir reseptör blokajı sağlanarak klinik cevap görülmeye başlar. Nöroleptiklerce uzamış reseptör blokajı, bir süre sonra postsinaptik reseptörlerde aşırı duyarlılığa neden olarak geç diskinezinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu yaklaşımı destekleyen önemli bulgulardan birisi de klozapin gibi Parkinsoniyen yan etki yaratmayan ilaçların mezolimbik ve mezokortikal DA sistemlerinde inaktivasyon oluşturmalarına rağmen, striatumda depolarizasyon inaktivasyonuna neden olmamalarıdır. Yani klozapin antipsikotik etkilerini

mezolimbik ve mezokortikal sistemlerde yarattığı inaktivasyon aracılığı ile gerçekleştirmektedir; ancak striatumda depolarizasyon inaktivasyonu yapmadığı için Parkinsoniyen yan etkiler de oluşturmamaktadır.

Bu hipotezin doğruluğunun sınanması mümkündür. Eğer stritumda, depolarizasyon inaktivasyonunu engelleyebilen ilaç bulursak, (hipoteze göre) bu ilacın Parkinsoniyen ve geç diskinezi yan etkilerini ortadan kaldırabilmesi gerekir. Bu etkiyi gösterebilen iki bileşik GABA agonisti baklofen ile CCK antagonisti proglumid'dir. Gerçekten de bir antipsikotik ilaçtan hemen önce ya da onunla beraber verildiklerinde, her ikisinin de nörolojik yan etkileri ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, şizofrenide bugün için DA hiperaktivasyon hipotezinin hala en geçerli hipotez olduğunu söyleyebiliriz. Bu hipotezin en önemli çelişkisi, negatif şizofren olguların ortaya çıkmasından sonraya rastlar. Hipotez klasik haliyle negatif şizofren olguları açıklayamamıştır. Hipotezin yetersiz kaldığı ikinci nokta, remoksipirid gibi serotonin üzerinden etkili atipik nöroleptiklerin şizofreni tedavisinde etkili bulunmalarıdır. Bu iki noktadaki eksikliği giderme çabaları olarak, hipotezin yukarıda ayrıntılarıyla anlatılan modifiye şekilleri, kortikal/subkortikal DAerjik aktivasyon, DLPFC ve CCK yaklaşımları, geliştirilmiştir. Ancak, özellikle negatif olguları açıklamaya çalışan bu yaklaşımlar, yukarıda ayrıntılarıyla bahsedildiği gibi hipotezi oldukça komplike bir hale sokmuşlardır. Yapılacak yeni çalışmalar bu karmaşıklığı daha da artırmaya eğilimli görünmektedir.

Kaynaklar

1. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1963;20:140-144
2. O'Donnell P, Grace AA. Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. Schizophrenia Bulletin 1998; 24:267-283
3. Bowers MB Jr, Study RE. Cerebrospinal fluid cyclic AMP and acid monoamine metabolites following probenecid: studies in psychiatric patients. Psychopharmacology (Berl) 1979;62:17-22
4. Widerlov E. A critical appraisal of CSF monoamine metabolite studies in schizophrenia. Ann N Y Acad Sci 1988;537:309-323
5. van Kammen DP, Mann LS, Sternberg DE, Scheinin M, Ninan PT, Marder SR, van Kammen WB, Rieder RO, Linnoila M. Dopamine-beta-hydroxylase activity and homovanillic acid in spinal fluid of schizophrenics with brain atrophy. Science 1983;220(4600):974-977

6. Bowers MB Jr, Swigar ME. Acute psychosis and plasma catecholamine metabolites. Arch Gen Psychiatry. 1987;44:190
7. Davidson M, Davis KL. A comparison of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients and normal controls. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:561-563
8. Bacopoulos NG, Hattox SE, Roth RH. 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid in rat plasma: possible indicators of central dopaminergic activity. Eur J Pharmacol. 1979;56:225-236
9. Pickar D, Labarca R, Linnoila M, Roy A, Hommer D, Everett D, Paul SM. Neuroleptic-induced decrease in plasma homovanillic acid and antipsychotic activity in schizophrenic patients. Science. 1984;225:954-957
10. Davila R, Manero E, Zumarraga M, Andia I, Schweitzer JW, Friedhoff AJ. Plasma homovanillic acid as a predictor of response to neuroleptics. Arch Gen Psychiatry 1988;45:564-567
11. Pickar D, Labarca R, Doran AR, Wolkowitz OM, Roy A, Breier A, Linnoila M, Paul SM. Longitudinal measurement of plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients. Correlation with psychosis and response to neuroleptic treatment. Arch Gen Psychiatry 1986l;43:669-676
12. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psychiatry 1991;148:1474-1486
13. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94: 2569-2574
14. Hietala J, Syvalahti E, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Kuoppamaki M, Kirvela O, Ruotsalainen U. Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. Lancet 1995;346:1130-1131
15. van Kammen DP, van Kammen WB, Mann LS, Seppala T, Linnoila M. Dopamine metabolism in the cerebrospinal fluid of drug-free schizophrenic patients with and without cortical atrophy. Arch Gen Psychiatry 1986;43:978-983
16. Reader TA, Masse P, de Champlain J. The intracortical distribution of norepinephrine, dopamine and serotonin in the cerebral cortex of the cat. Brain Res 197930;177:499-505
17. Elsworth JD, Roth RH, Redmond DE Jr. Relative importance of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and 3,4-dihydroxyphenylglycol as norepinephrine metabolites in rat, monkey, and humans. J Neurochem. 1983;41:786-793
18. Hallman H, Sundstrom E, Jonsson G. Effects of the noradrenaline neurotoxin DSP 4 on monoamine neurons and their transmitter turnover in rat CNS. J Neural Transm 1984;60:89-102
19. Van Praag HM, Korf J. Importance of dopamine metabolism for clinical effects and side effects of neuroleptics.Am J Psychiatry 1976;133:1171-1177
20. Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Jacoby CG. Cortical atrophy in schizophrenia and mania: a comparative CT study. J Clin Psychiatry 1982;43:439-441
21. van Kammen DP, Mann L, Scheinin M, van Kammen WB, Linnoila M. Spinal fluid monoamine metabolites and anti-cytomegalovirus antibodies and brain scan evaluation in schizophrenia. Psychopharmacol Bull 1984;20:519-522
22. Zelman DC, Tiffany ST, Baker TB. Influence of stress on morphine-induced hyperthermia: relevance to drug conditioning and tolerance development. Behav Neurosci 1985;99:122-144

23. Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. Nature 1980;286:74-76.
24. Haroutunian V, Knott P, Davis KL. Effects of mesocortical DAergic lesions upon subcortical DAergic function. Psychopharmacol Bull 1988;24:341–344
25. Roskin DL, Deutch AY, Roth RH. Alterations in subcortical dopaminergic function following dopamine depletion in the medial prefrontal cortex. Soc Neurosci Abstr 1987;13:560
26. Jaskiw GE, Karoum F, Freed WJ, et al. Effect of medial prefrontal cortex lesions on dopamine turnover and dopamine agonism. Soc Neurosci Abstr 1987;13:599
27. Deutch AY. The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex: interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. J Neural Trans 1992;36(Suppl):61–89
28. Grace AA. Commentary. Phasis versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. Neuroscience 1991;41:1, 1–24
29. René S. Kahn and Kenneth L. Davis New Developments in Dopamine and Schizophrenia. Neuropsychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. http://www.acnp.org/
30. Rosen WG, Mohs RC, Johns CA, Small NS, Kendler KS, Horvath TB, Davis KL. Positive and negative symptoms in schizophrenia. Psychiatry Res 1984;13:277-284
31. Mackay AV. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br J Psychiatry 1980;137:379-383
32. Meltzer HY, Busch D, Fang VS. Hormones, dopamine receptors and schizophrenia. Psychoneuroendocrinology. 1981;6:17-36
33. Mackay AV, Iversen LL, Rossor M, Spokes E, Bird E, Arregui A, Creese I, Synder SH. Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1982;39:991-997
34. Crow TJ, Cross AJ, Johnstone EC, Longden A, Owen F, Ridley RM. Time course of the antipsychotic effect in schizophrenia and some changes in postmortem brain and their relation to neuroleptic medication. Adv Biochem Psychopharmacol 1980;24:495-503
35. Berger PA, Faull KF, Kilkowski J, Anderson PJ, Kraemer H, Davis KL, Barchas JD. CSF monoamine metabolites in depression and schizophrenia. Am J Psychiatry 1980;137:174-180
36. Jimerson DC, Gordon EK, Post RM, Goodwin FK. Central noradrenergic function in man: vanillylmandelic acid in CSF. Brain Res 1975;99:434-439
37. Sternberg DE, van Kammen DP, Lake CR, Ballenger JC, Marder SR, Bunney WE Jr. The effect of pimozide on CSF norepinephrine in schizophrenia. Am J Psychiatry 1981;138:1045-1050
38. Sternberg DE, van Kammen DP, Lerner P, Ballenger JC, Marder SR, Post RM, Bunney WE Jr. CSF dopamine beta-hydroxylase in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1983;40:743-747
39. Wise CD, Stein L. Dopamine-beta-hydroxylase deficits in the brains of schizophrenic patients. Science 1973;181:344-347
40. Dunnette J, Weinshilboum R. Inheritance of low immunoreactive human plasma dopamine-beta-hydroxylase. Radioimmunoassay studies. J Clin Invest 1977;60:1080-1087

41. Sarıoğlu Y, Kaya T. Şizofrenik Hastalarda ve normal kontrollerde serum DBH aktiviteleri, nöroleptik ilaçların serum DBH üzerine olan etkileri. 1. Ulusal Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu, İstanbul, 1991
42. Muller P, Seeman P.Brain neurotransmitter receptors after long-term haloperidol: dopamine, acetylcholine, serotonin, alpha-noradrenergic and naloxone receptors. Life Sci 1977;21:1751-1758
43. Seeman P, Niznik HB.Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia.FASEB J 1990;4:2737-2744
44. Seeman P, Guan HC, Nobrega J, Jiwa D, Markstein R, Balk JH, Picetti R, Borrelli E, Van Tol HH.Dopamine D2-like sites in schizophrenia, but not in Alzheimer's, Huntington's, or control brains, for [3H]benzquinoline. Synapse 1997;25:137-146
45. Cross AJ, Crow TJ, Owen F.3H-Flupenthixol binding in post-mortem brains of schizophrenics: evidence for a selective increase in dopamine D2 receptors.Psychopharmacology (Berl) 1981;74:122-124
46. Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussolle EP, Ravert HT, Wilson AA. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. Science. 1986;234:1558-1563
47. Reynolds GP. Dopamine receptors in post-mortem schizophrenic brains. Lancet 1981;1:1261
48. Petronis A, Paterson AD, Kennedy JL. Schizophrenia: An epigenetic puzzle? Schizophrenia Bulletin 1999;25: 639-655
49. Farde L, Wiesel FA, Hall H, Halldin C, Stone-Elander S, Sedvall G. No D2 receptor increase in PET study of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987;44:671-672
50. Crawley JC, Owens DG, Crow TJ, Poulter M, Johnstone EC, Smith T, Oldland SR, Veall N, Owen F, Zanelli GD. Dopamine D2 receptors in schizophrenia studied in vivo. Lancet 1986;2:224-225
51. Seeman P, Ulpian C, Bergeron C, Riederer P, Jellinger K, Gabriel E, Reynolds GP, Tourtellotte WW. Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brains of schizophrenics. Science 1984;225:728-731
52. Bracha HS. Asymmetric rotational (circling) behavior, a dopamine-related asymmetry: preliminary findings in unmedicated and never-medicated schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1987;22:995-1003
53. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science 1976;19:481-483
54. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? Br Med J 1980;280:66-68
55. Meltzer H. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. Psychopharmacology 1989;99:518-527
56. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1988;1:179-186
57. Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia: A review and meta-analysis Quarterly Journal of Nuclear Medicine 1998; 42: 211-221
58. Nestler EJ. Images in neuroscience. Molecular Biology, IV. Identifying DNA transcription factors. Am J Psychiatry 1997;154:146
59. Ereshefsky L, Lacombe S. Pharmacological profile of risperidone.Can J Psychiatry 1993;38 (Suppl 3):S80-S88

60. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence.Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:237-260
61. Reynolds GP. Increased concentrations and lateral asymmetry of amygdala dopamine in schizophrenia. Nature 1983;305:527-529
62. Reynolds GP, Czudek C, Bzowej N, Seeman P. Dopamine receptor asymmetry in schizophrenia. Lancet 1987;1:979
63. Tan Ü, Gürgen F., İnternational Wournal of Neuroscience 1986;30: 165
64. Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, Roberts GW. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. Arch Gen Psychiatry 1989;46:1145-1150
65. Roberts E. Prospects for research on schizophrenia. An hypotheses suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. Neurosci Res Program Bull 1972;10:468-482
66. Bird ED, Spokes EG, Barnes J, Mackay AV, Iversen LL, Shepherd M. Glutamic-acid decarboxylase in schizophrenia. Lancet 1978;1:156
67. Farmery SM, Owen F, Poulter M, Crow TJ Reduced high affinity cholecystokinin binding in hippocampus and frontal cortex of schizophrenic patients. Life Sci 1985;36:473-477
68. Hokfelt T, Rehfeld JF, Skirboll L, Ivemark B, Goldstein M, Markey K.Evidence for coexistence of dopamine and CCK in meso-limbic neurones. Nature 1980;285:476-478
69. Somogyi P, Hodgson AJ, Smith AD, Nunzi MG, Gorio A, Wu JY. Different populations of GABAergic neurons in the visual cortex and hippocampus of cat contain somatostatin- or cholecystokinin-immunoreactive material. J Neurosci 1984;4:2590-2603
70. Van Ree JM, Gaffori O, De Wied D. In rats, the behavioral profile of CCK-8 related peptides resembles that of antipsychotic agents. Eur J Pharmacol 1983;93:63-78
71. Montgomery SA, Green MC. The use of cholecystokinin in schizophrenia: a review. Psychol Med 1988;18:593-603
72. Kerwin RW, Patel S, Meldrum BS, Czudek C, Reynolds GP. Asymmetrical loss of glutamate receptor subtype in left hippocampus in schizophrenia. Lancet 1988;1:583-584
73. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmuller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. Neurosci Lett 1980;20:379-382
74. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry 1991;148:1301-1308
75. Toru M, Watanabe S, Shibuya H, Nishikawa T, Noda K, Mitsushio H, Ichikawa H, Kurumaji A, Takashima M, Mataga N. Neurotransmitters, receptors and neuropeptides in post-mortem brains of chronic schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 1988;78:121-137
76. Harrison PJ, McLaughlin D, Kerwin RW. Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia. Lancet 1991;337:450-452
77. Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. Arch Gen Psychiatry 1988;45:609-615

78. Lipska BK, Jaskiw GE, Arya A, Weinberger DR. Ibotenic acid lesion of the ventral hippocampus differentially affects dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in the rat. Brain Research 1992;585:1-6
79. Bardgett ME, Jackson JL, Taylor GT, Csernansky JG. Kainic acid decreases hippocampal neuronal number and increases dopamine receptor binding in the nucleus accumbens: An animal model of schizophrenia. Behavioral Brain Research 1995;70:153-164
80. Grace AA. The depolarization block hypothesis of neuroleptic action: Implications for the etiology and treatment of schizophrenia. Journal of Neural Transmission 1992;36:91-131
83. O'Donnell P, Grace AA. Tonic D2-mediated attenuation of cortical excitation in nucleus accumbens neurons recorded in vitro. Brain Research 1994;634:105-112
82. Yang CR, Mogenson GJ. Electrophysiological responses of neurones in the accumbens nucleus to hippocampal stimulation and the attenuation of the excitatory responses by the mesolimbic dopaminergic system. Brain Research 1984;324:69-84
83. Pennartz CMA, Dolleman-van der Weel MJ, Kitai ST, Lopes da Silva FH. Presynaptic dopamine Dl receptors attenuate excitatory and inhibitory limbic inputs to the shell region of the rat nucleus accumbens. Journal of Neurophysiology 1992;67:1325-1334
84. Harvey J, Lacey MG. Endogenous and exogenous dopamine depress EPSCs in rat nucleus accumbens in vitro via D1 receptor activation. Journal of Physiology 1996;492:143-154
85. O'Donnell P, Grace AA. Dopaminergic reduction of excitability in nucleus accumbens neurons recorded in vitro. Neuropsychopharmacology 1996;15:87-98
86. O'Donnell P, Grace AA. Dopaminergic modulation of dye coupling between neurons in the core and shell regions of the nucleus accumbens. Journal of Neuroscience 1993;13:3456-3471
87. Sanfilipo M, Wolkin A, Angrist B, van Kammen DP, Duncan E, Wieland S, Cooper TB, Peselow ED, Rotrosen J. Amphetamine and negative symptoms of schizophrenia. Psychopharmacology 1996;123:211-214
88. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. The role of Drdopamine receptor in working memory: Local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. Journal of Neurophysiology 1994; 71:515-528
89. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. British Journal of Psychiatry 1992;160:179-186
90. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia: assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the tower of London. Arch Gen Psychiatry 1992;12:943–958
91. Wolkin A, Sanfilipo M, Wolf AP, Angrist B, Brodle JD, Rotrosen J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1992;49:959–965
92. Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M, Lohr J, Wu J, Lottenberg S, Jerabek PA. Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1992;12:935–942
93. Krystal JH, Seibyl JP, Erdos J, et al. Neuroleptic augmentation with medications enhancing dopaminergic function: focus on mazindol. In: ACNP proceedings, 1992;17
94. Kahn RS, Davidson M. Serotonin dopamine and their interaction in schizophrenia: an editorial. Psychopharmacology 1993;112: 1–4

95. Davidson M, Harvey PD, Bergman PL, et al. Effects of the D1 agonist SKF 38393 combined with haloperidol in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1990;47:190–191
96. Nishikawa T, Takashima M, Toru M. Increased [3H]kainic acid binding in the prefrontal cortex in schizophrenia. Neurosci Lett. 1983;40:245-250
97. Deakin JF, Slater P, Simpson MD, Gilchrist AC, Skan WJ, Royston MC, Reynolds GP, Cross AJ. Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. J Neurochem. 1989; 52:1781-1786
98. Benes FM, Davidson J, Bird ED. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1986;43:31-35
99. Sarter M, Bruno J. Cortical Acetylcholine, Reality Distortion, Schizophrenia, and Lewy Body Dementia: Too Much or Too Little Cortical Acetylcholine? Brain and Cognition 1998;38: 297-316
100. Grace AA, Bunney BS, Moore H, Todd CL. Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. Trends in Neuroscience 1997;20: 31-37
101. Ferre S, O' Connor WT, Snaprud P, Ungerstedt U, Fuxe K. Antagonist interaction between adenosine A2a receptors and dopamine D2 receptors in the ventral striopallidal system. Implications for the treatment of schizophrenia. Neuroscience 1994;63: 765-773
102. Thaker GK, Tamminga CA, Alphs LD, Lafferman J, Ferraro TN, Hare TA. Brain gamma-aminobutyric acid abnormality in tardive dyskinesia. Reduction in cerebrospinal fluid GABA levels and therapeutic response to GABA agonist treatment. Arch Gen Psychiatry 1987;44:522-529
103. Waddington JL, Crow TJ. Abnormal involontary movements and psychosis in the pre-neuroleptic era and in unmedicated patients : implications for the concept of tardive dyskinesia. Tardive Dyskinesia: Biological Mechanisms and Clinical aspects. Wolf ME, Mosnaim AD.(Eds), American Psychiatric Press, Washington DC, 1988
104. Calvino B, Lagowska J, Ben-Ari Y. Morphine withdrawal syndrome: differential participation of structures located within the amygdaloid complex and striatum of the rat. Brain Res 1979;177:19-34
105. Kapur S, Remington G. Serotonin-Dopamine Interaction and its Relevance to Schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1996;153:466-476
106. Truffinet P, Tamminga CA, Fabre LF, Meltzer HY, Riviere ME, Papillon-Downey C. Placebo-Controlled Study of the D4/5-HT2A Antagonist Fananserin in the Treatment of Schizophrenia. Am J Psychiatry 1999; 156:419_425
107. Kağıtçıbaşı Ç. İnsan ve İnsanlar. 3. Baskı.,İstanbul, 1979
108. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science 1983;219:979-980
109. Herman JP, Guillonneau D, Dantzer R, Scatton B, Semerdjian-Rouquier L, Le Moal M. Differential effects of inescapable footshocks and of stimuli previously paired with inescapable footshocks on dopamine turnover in cortical and limbic areas of the rat. Life Sci 1982;30:2207-2214
110. Ferrier IN, Crow TJ, Farmery SM, Roberts GW, Owen F, Adrian TE, Bloom SR. Reduced cholecystokinin levels in the limbic lobe in schizophrenia. A marker for pathology underlying the defect state?Ann N Y Acad Sci 1985;448:495-506
111. Shaikh S, Makoff A, Collier D, Kerwin RW. Dopamin D4 receptors. Potential therapeutic implications in the treatment of schizophrenia. CNS Drugs 1997;8:1-11

112. Jaber M, Robinson SW, Missale C and Caron MG. Dopamine receptors and brain function Neuropharmacology 1997;35:1503-1519
113. Karlsson F, Sedvaal GC, Halldin C, Farde F. Reduced D sub 1 -dopamine receptor binding in drug naive schizophrenic patients examined by PET. ACNP Annual Meeting San Juan, Puerto Rico, 1994
114. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M.Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. Nature 1997;385:634-636
115. Lidow MS, Goldman-Rakic PS. A common action of clozapine, haloperidol, and remoxipride on D1 and D2-dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91: 453-456
116. Rappaport MS, Sealfon SC, Prikhozan A, Huntley GW, Morrison JH. Heterogeneous distribution of D1, D2, and D5 receptor mRNAs in monkey striatum. Brain Res 1993; 616: 242-250
117. Hall H, Sedvall G, Magnusson O, Kopp J. Halldin C, Farde L. Distribution of D sub 1 -dopamine and D sub 2 -dopamine receptors, dopamine and its metabolites in the human brain. Neuropsychopharmacology 1995;11:245-256
118. Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, Halldin C, Nordstrom AL, Hall H, Sedvall G. D sub 2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1990;4:213-219
119. Pilowsky LS, Costa D, Ell P, Verhoeff N, Murray R, Kerwin R. D sub 2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients. An sup 123 I-IBZM single photon emission computerised tomography study. Br J Psychiatr 1994; 164: 16-26
120. Sedvall G, Farde L, Persson A, Wiesel F-A. Imagining of neurotransmitter receptors in the living human brain. Arch Gen Psychiatr 1986; 43: 995-1005
121. Farde L, Nordstrom A-L, Wiesel Fa, Fauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D sub 1 and D sub 2 dopamine receptor occupancy in patients treated withcar classical neuroleptics and clozapine. Arch Gen Psychiatr 1992; 49: 538-544
122. Malmberg A, Jackson DM, Eriksson A, Mohell N. Unique binding characteristics of antipsychotic agents interacting with human dopamine D2A, D2B, and D3 receptors. Molecular Pharmacol 1993; 43: 749-754
123. Schwartz J, Giro B, Martres M-F, Sokoloff P. The dopamine receptor family: molecular biology and pharmacology. Neurosciences 1992; 4: 99-108
124. Seeman P, Guan H-C, van Tol H. Dopamine D4 receptor elevated in schizophrenia. Nature 1993; 365: 441-445
125. Reynolds GP, Mason S. Are straital dopamine D4 receptors increased in schizophrenia? J Neurochem 1994; 63: 1576-1577
126. Meunier H, Lefevre G, Dumont D, Labrie F. CRF stimulates alpha-MSH secretion and cyclic AMP accumulation in rat pars intermedia cells. Life Sci 1982;31:2129-2135
127. Sibley DR, De Lean A, Creese I. Anterior pituitary dopamine receptors. Demonstration of interconvertible high and low affinity states of the D-2 dopamine receptor.J Biol Chem 1982;257:6351-6361
128. Orr WB, Gardiner TW, Sticker EM, Zigmond MJ, Berger TW. Short-term effects of dopamine-depleting brain lesions on spontaneous activity of striatal neurons: relation to local dopamine concentration and behavior. Brain Res 1986;376:20-28

Bölüm 14

GLUTAMAT VE RESEPTÖRLERİNİN ŞİZOFRENİDEKİ ROLÜ

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ

BİR NÖROTRANSMİTTER OLARAK GLUTAMAT

Amino asit nörotransmitterler beyinde en fazla bulunan nörotransmitterlerdir. Memeli beynindeki en bol ve en önemli eksitatör amino asit glutamattır ve tüm sinapsların %40'ı tarafından kullanılır. Ayrıca aspartat, N-asetilaspartilglutamat (NAAG), sisteat ve homosisteat da eksitatör nörotransmitterlerdir. Glutamat, presinaptik nöron terminallerinde glukoz ve glutaminden sentezlenir ve sinaptik veziküllerde depolanır. Sinaptik aralığa salınarak reseptörlerle etkileşir. Etkisi, oldukça seçici olarak presinaptik nörona veya komşu glia hücrelerine geri alınarak sonlanır. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimiyle katabolize edilir. Glutamat serebellar granül hücrelerinde, striatumda, hippokampal moleküler katman ve enthorinal korteks hücrelerinde, korteksin piramidal hücreleriyle talamokortikal ve kortikospinal uzantılarda ana nörotransmitter durumundadır. Glutamaterjik yolaklar asıl olarak (monoaminerjik yolakların tersine) kortikofugaldirler, neokorteksten subkortikal yapılara uzanırlar. Çıkan lifler hippokampustan striatum ve frontal lopların singulat korteksine ulaşırlar. Ayrıca özellikle medial temporal lop yapılarında intrakortikal yolaklar bulunur (1).

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü, glutamat reseptörleri içinde en iyi bilineni ve en karmaşık olanıdır (Şekil 1). Bu, iyonotropik bir reseptördür; kalsiyumla birlikte daha az miktarda olmak üzere sodyum ve potasyum iyonlarının da geçmesine izin verir. Yani kalsiyumun hücreye girişine izin veren kanalı açarak hücreyi depolarize eder.

NMDA reseptörlerini diğer iyonotropik glutamat reseptörlerden ayıran bazı önemli özellikleri vardır. İlki, bunlar voltaja bağlıdırlar, yani normal istirahat potansiyelinde magnezyum nonkompetetif olarak iyon kanalını kapalı tutar ve bu blokaj depolarizasyon ile ortadan kalkar. İkincisi, NMDA reseptörü, glisin ve başka bir endojen ligand olan D-serin için bağlanma bölgesine sahiptir. Glutamatın iyon kanalını açabilmesi için bu bölgenin de eşzamanlı olarak işgal edilerek zar potansiyelini -65 mV'un üzerine çıkarması ve böylece normalde kanalı kapatan magnezyum iyonunu serbestleştirmesi gerekir. Önbeyinde glisinin intrasinaptik konsantrasyonu, astrositlerde bulunan sodyuma bağlı glisin taşıyıcısı tarafından düzenlenir. D-serin de astrositlerde bulunan serin

rasemaz enzimince sentezlenir (2).

Glutamata yanıt veren hücreler hem NMDA, hem de NMDA olmayan glutamat reseptörleri içerirler. Başlangıç depolarizasyon yanıtı, zar potansiyeli -65 mV'a yükselene kadar NMDA olmayan reseptörlerce yürütülür, bundan sonra NMDA reseptörleri açılır (3).

Glutamat reseptör alt tiplerinin sınıflandırması

Glutamat sistemi, 100'den fazla farklı reseptör tipini kapsar ve bunlar iki ana grupta toplanır: İyonotropik ve metabotropik. İyonotropik glutamat reseptörleri metabotropiklerden daha iyi anlaşılmıştır (4) (Şekil 2,3). NMDA dışında diğer iyonotropik reseptörler alfa-amino-3-hidoksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) ve kainat reseptörleridir. Bunların ana işlevi, yukarıda da belirtildiği gibi NMDA reseptörleriyle birlikte depolarizasyonu sağlamaktır. İyonotropik glutamat reseptörleri (NMDA, AMPA ve kainat) dört ya da beş alt birimden oluşmaktadırlar. Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR'leri) ise G proteinine bağlı reseptörlerdir. Fosfolipaz-C'yi aktive veya adenilat siklazı inhibe ederek çeşitli hücre içi olaylarda rol oynarlar.

AMPA reseptör alt birimleri, GluR1'den GluR4'e kadar sıralanan dört genin ürünüdürler. AMPA reseptörlerinin çeşitli bağlanma bölgeleri vardır: Glutamat için bir bölge, CNQX gibi kompetetif antagonistlerin etki ettiği diğer bir bölge ve duyarsızlaştırma modülatörlerinin etkilerini gösterdikleri başka bir bölge. Örneğin GluR2 alt birimi içeren AMPA reseptörlerindeki azalmış kalsiyum akışı, bu reseptörlerin elektrofizyolojik aktivitesini güçlü bir şekilde azaltır.

Kainat reseptörleri de GluR5, GluR6, GluR7 (düşük afiniteli) ve Ka1, Ka2 (yüksek afiniteli) genlerinden türetilen alt birimlerden oluşan ligand bağlı iyon kanallarıdır. Bu beş gen alt biriminin ürünleri farklı işlemlere tabi tutulurlar. Sonunda ortaya çıkan kainat reseptörleri beş özdeş alt birimden oluşabilir ya da düşük ve yüksek afiniteli alt birimlerden oluşmuş heteromerler olabilirler.

NMDA reseptör alt birimleri, NR1, NR2A, NR2B, NR2C ve NR2D adındaki beş gen tarafından kodlanırlar. Bir NR3 geni de tanımlanmış olmasına rağmen bu alt birimin esas olarak erken gelişim evrelerinde görüldüğü tespit edilmiştir. NR1 alt biriminin transkripsiyonu, işlevsel NMDA reseptör ekspresyonunun düzenlenmesi için önemli bir safhadır. Bu düzenleme, nihai işlevsel NMDA reseptörlerinin bağlanma bölgelerinin farmakolojisi gibi bazı özelliklerini etkileyebilir.

NMDA reseptörlerinin farmakolojik düzenlenmesi, bağlanma bölgelerinin kusursuz kombinasyonuna bağlıdır. Glutamatın bağlanma için primer bir agonist bölgesi vardır. Glutamatın iyon kanalını aktive edebilmesinden önce ayrı bir glisin ko-agonist bölgesinin işgal edilmesi zorunludur. En son çalışmalar, astrositlerce üretilen D-serinin bu bölge için endojen ligand olduğunu ileri sürmektedirler. Poliaminler, protonlar, nöropeptidler (ör. dinorfin) ve çinko için de modülatör bağlanma bölgeleri tanımlanmıştır.

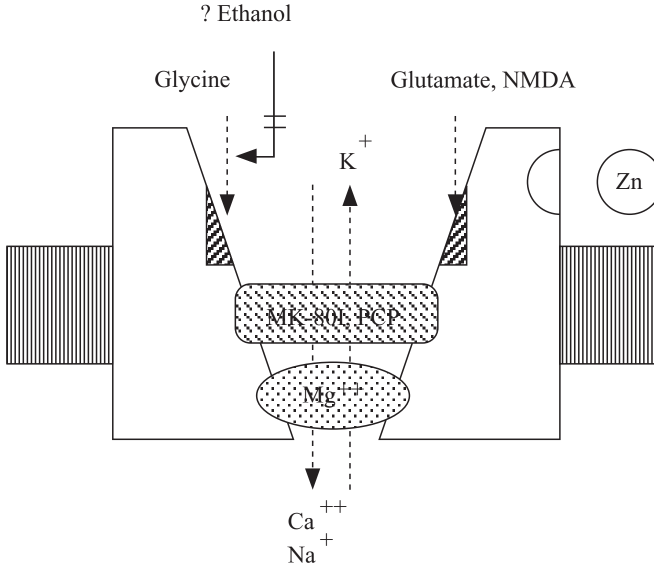
Her glutamat reseptör alt biriminin glutamaterjik iletide ayrı bir rolü var gibi görünmektedir. Glutamat reseptörleri birçok seviyede etkileşirler. AMPA, kainat ve metabotropik reseptörlerinin hepsi NMDA rseptör aktivitesini etkilerler. Bu yüzden psikopatolojide tipik olarak NMDA reseptör düzensizliği suçlanmaktaysa da, glutamat reseptörlerinden herhangi birindeki aksaklık, anormal NMDA reseptör işleyişi izlenimi veren bir durumla sonuçlanabilir (5).

Glutamatın fizyolojik işlevleri

Glutamat, memeli merkezi sinir sisteminde esas uyarıcı nörotransmitterdir ve reseptörleri neredeyse beyindeki her nöronda yerleşiktir. Bundan dolayı glutamaterjik ileti, her merkezi nöronu etkileyebilir ve tüm mental, duyusal, motor ve duygusal işlevler açısından önemlidir. Yalnızca bu sebeple bile glutamaterjik ileti sistemi, şizofreni araştırmalarında dikkat edilmesi gereken bir alandır. Glutamat tarafından oluşturulan nöronal depolarizasyon, kalsiyum, nitrik oksit, nörotropinler gibi kritik hücre içi haberci molekülleri harekete geçirir. Bu moleküller, sırayla gelişimsel süreci düzenleyen çeşitli hücre içi mesaj ileti dizgelerini tetiklerler. Glutamaterjik ileti sistemi ayrıca, diğer önemli sinir ileti sistemleriyle –özellikle dopaminerjik ve GABAerjik sistemle- karşılıklı iletişim içindedir.

Bazılarınca NMDA reseptörü, bellek işlevinde en önemli hücresel elemandır. Bu reseptörün, uzun süreli güçlendirme (long-term potentiation, LTP) olarak bilinen bir süreç aracılığıyla belleğin oluşturulmasını sağlayan hücre içi olaylar zincirini tetiklediği düşünülmektedir (3). LTP ve uzun süreli depresyon, sinaptik plastisite kavramının temel dayanak noktalarıdır. Glutamat ve reseptörleri, hareketin düzenlenmesinde de önemlidirler. Glutamat, lokomosyonda önemli olan korteksin piramidal hücrelerinde, serebellumda, striatum ve kortikospinal uzantılarda bol miktarda bulunur. Dopamin azlığına bağlı hareketsiz durumdaki hayvanlarda yapılan çalışmalarda da, NMDA antagonistlerinin hareketi düzeltebildiği gösterilmiştir (6). Glutamatın algıda da rol oynadığı düşünülmektedir (7). Eksitatör amino asit sistemlerinin, değişik dokulardaki

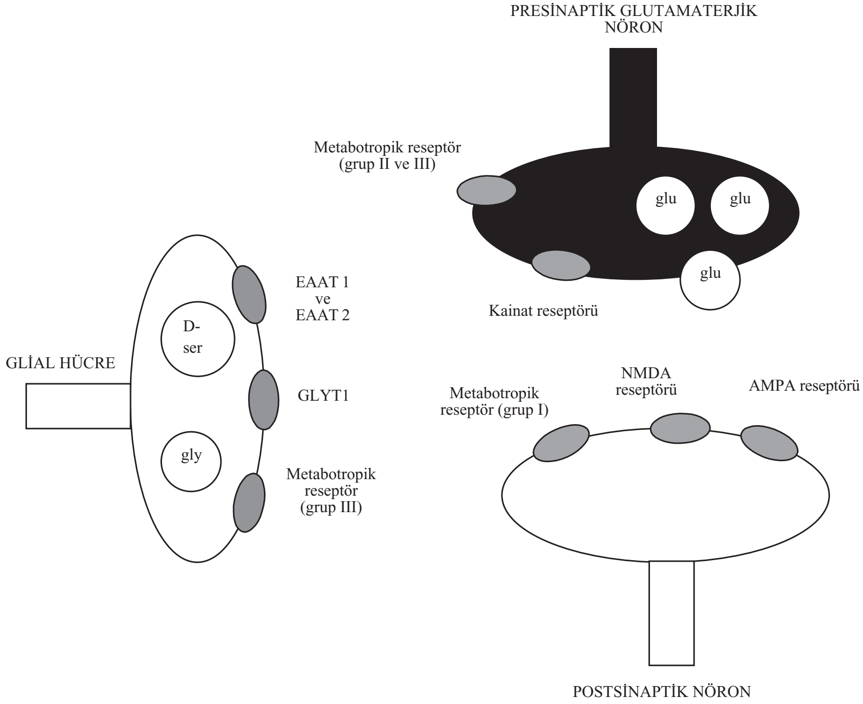
nöronal gelişimi arttırıcı veya inhibe edici potansiyelleri vardır. Nöronal plastisite uygun nöronal bağlantıların oluşturulmasında kritik olduğu için, bu sistemler gelişim dönemlerinde ayrı bir önem taşırlar.



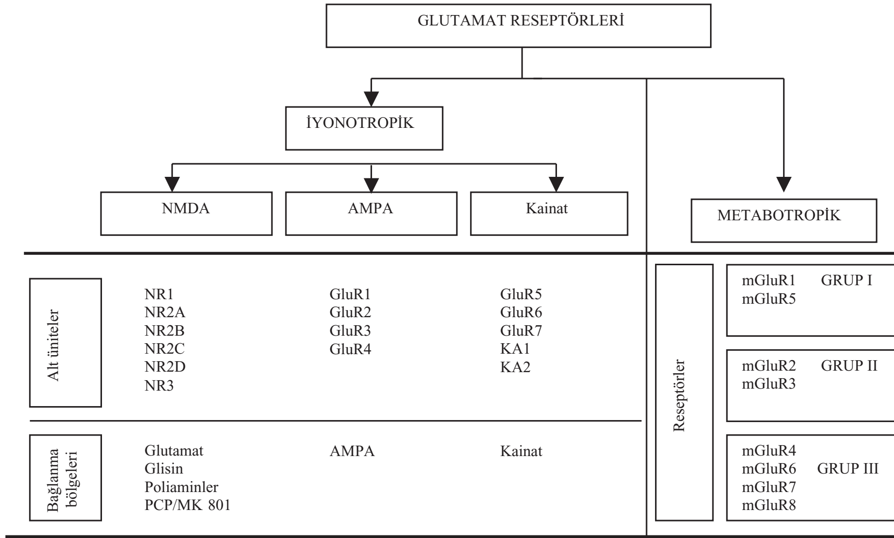
Şekil 1: NMDA iyonopor reseptör kanal kompleksinin şematik görünümü. Reseptör birçok alt üniteden oluşan bir katyon kanalıdır. Şekilde beş etki bölgesi tanımlanmıştır: 1- Agonistlerin (glutamat, NMDA) bağlandığı reseptör tanıma bölgesi; 2- Bir ko-agonist olan glisinin bağlanma bölgesi (glisin kanal açılış sıklığını ve süresini arttırır, etanol bu etkiyi inhibe eder); 3- Kanalı bloke eden nonkompetitif antagonistler PCP veya MK-801'in bağlanma bölgesi; 4- Magnezyumun kanalı bloke edebildiği katyon bağlanma bölgesi; 5- Çinko (Zn) bağlanma bölgesi (glisin ile birlikte modülatör rol oynar) (8)

Alkolizm ile ilgili hayvan ve insan çalışmalarında glutamaterjik işlev bozukluğu bildirilmiştir. Etanol, NMDA reseptörü üzerindeki glisin tanıma bölgesine bağlanır ve böylece NMDA'nın uyardığı hücre içine kalsiyum akışını inhibe eder. Bu yüzden LTP'yi azaltan NMDA antagonisti gibi hareket eder. NMDA reseptörlerinin inhibisyonu bu reseptörlerde artış (upregulation) ile sonuçlanır, böylece nöronlar eksitotoksik hasara daha duyarlı hale gelirler. Bu bulgular, alkolizmle birlikte görülen hafıza bozuklukları ve demans belirtilerini kısmen açıklamaktadır (9). NMDA reseptör işlevi nöronal göç ve farklılaşmada çok önemli bir rol oynadığından, fötusun alkole maruz kalmasının muhtemelen

nöronal gelişim üzerine olumsuz etkileri vardır. Anne karnında etanole maruz kalan ratlarda, doğumdan hemen sonra hippokampal NMDA reseptör bağlanma bölgesi yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir (10).



Şekil 2: Tipik bir glutamaterjik sinapsın çizimi. En son bilgiler glutamaterjik ileti için 3 hücre gerektiğini ileri sürmektedirler: 1- presinaptik glutamat salgılayan hücre, 2- glisin koagonist bölgesi için endojen agonist (D-serin) salgılayan presinaptik glial hücre, 3- postsinaptik nöron. Değişik glutamat reseptör ve taşıyıcıları bu üç farklı hücre grubunca farklı şekilde ifade edilmektedir. Bu çizimde gösterilmeyen glutamat alım taşıyıcısı EAAT3 (eksitatör amino asit taşıyıcısı 3) asıl olarak hücre gövdesi ve dendritlerde bulunmaktadır (5).



Şekil 3: Glutamat reseptörlerinin alt tipleri. İyonotropik glutamat reseptörleri üç gruba ayrılır (NMDA, AMPA ve kainat) ve her birinin farklı alt üniteleri ve ayırt edilebilir bağlanma bölgeleri mevcuttur. Metabotropik reseptörler de üç gruba ayrılır ve üyeleri farmakolojik ve yapısal özellikleri paylaşırlar (5).

GLUTAMAT VE PSİKOPATOLOJİ

Son zamanlarda glutamat sistemiyle ilişkilendirilen en önemli psikopatolojiler, eksitotoksisite ve şizofrenidir. Eksitotoksisite, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu uzamış ve aşırı intranöronal kalsiyum ve NO birikimi hipotezidir. Bu durumda başta proteazlar olmak üzere hücre bütünlüğünü yıkan birçok enzim aktive olur. Şizofreniyle ilişkisi, kısmen fensiklidin (PCP) ile gözlenen psikotomimetik etkilere bağlıdır. Bu modelde NMDA reseptör aktivitesindeki azalmanın psikotik belirtilere yol açtığı düşünülmektedir. İnmeler sırasında, NMDA reseptör blokörü MK-801 ile eksitotoksisiteyi azaltma girişimleri, psikozu tetiklemesi sebebiyle sonlandırılmıştır. Bu sebeple glutamat nörotransmitter-reseptör sistemi psikoterapötik ilaçlar için hassas bir hedef gibi görünmektedir. Çok fazla NMDA reseptör aktivitesi nöronu öldürürken, tersi psikoza yol açmaktadır. Bilimsel çalışmalar, dopamin ve glutamatın karşıt etkileri olduğunu göstermektedir. Bu ilişki ya da nigral dopamin nöronlarının eksitotoksisiteye hassasiyetleri sebebiyle, glutamat Parkinson hastalığının patofizyolojisinde de rol oynayabilir (11).

İnme, epilepsi, Alzheimer hastalığı ve Huntington hastalığı gibi bazı nörolojik rahatsızlıklarda da, muhtemelen eksitotoksisite mekanizması aracılığıyla glutamat düzensizliği rol oynamaktadır (12).

ŞİZOFRENİ VE GLUTAMAT

Şizofreni patogenezini açıklamaya çalışan pek çok nörotransmiter teorisi geliştirilmiştir. Her ne kadar baskın olan nörotransmiter teorisi dopamin teorisi ise de, eksiklikleri vardır ve hastalığın nörokimyasal mekanizmasını aydınlatmaya çalışan son çalışmalar amino asitlere yönelmiş durumdadır. Bunun en büyük sebebi serebral korteksin şizofrenide oynadığı rolün ortaya çıkmasıdır. Onun iki esas nörotransmitteri de glutamat ve GABA'dır. Şizofrenide glutamaterjik işlev bozukluğu olduğu iddia edilmiş ve bu son yıllarda şizofrenideki en aktif nörotransmitter çalışması haline gelmiştir.

İlk olarak şizofreni hastalarında serebrospinal sıvıda glutamat konsantrasyonlarının düşük bulunmasıyla şizofrenide NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu gündeme gelmiştir (13). Bu hipotez başlangıçta pek taraftar bulmamışsa da, son yıllarda bu teoriyi destekleyen birçok kanıt ortaya konmuştur.

Başka birçok sebep şizofrenide glutamat reseptör hipotezini çekici kılmaktadır. Şizofreninin nörogelişimsel bir bileşeni olduğuna inanılmaktadır ve NMDA reseptörü, aksonların gelişimi esnasında hedeflerine yönlendirilmelerinde ciddi bir görev üstlenir. Ayrıca NMDA reseptörleri, şizofrenide anormal olduğu düşünülen adölesan dönemi sinaptik budanma işleminde de önemlidir. Bilişsel işlevsellik kısmen NMDA reseptörlerince düzenlenen plastisiteye bağlıdır ve şizofreniklerde sıklıkla bilişsel eksiklik vardır. Son olarak şizofrenide görülen çeşitli beyin bölgelerindeki gri madde azalmasının, NMDA reseptörlerince yönetilen nörotoksisitenin bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Şizofreniye ait belirti, bulgu ve hipotezlerin toplamı, özetle NMDA reseptör disfonksiyonu ile açıklanabilir (5).

Hepsi NMDA reseptör antagonisti olan fensiklidin (melek tozu olarak bilinen uyuşturucu madde), ketamin (dissosiyatif anestezik) ve MK-801 gibi maddelerin şizofreninin hem pozitif hem de negatif belirtilerini taklit eden bir psikoza yol açtıkları gözlenmiştir (14). İlaçla oluşturulmuş bu şizofreni modeli, dopamin hipotezi için en iyi ilaç modeli olan ve sadece pozitif belirtileri açıklayan amfetamin modelindeki eksiklikleri de böylece düzeltmektedir (15).

Farmakolojik çalışmalar

Fensiklidin (PCP), ketamin ve MK 801, farmakolojik olarak uygun dozlarda kanal içindeki bir bölgeye bağlanarak NMDA reseptörünün nonkompetetif antagonisti gibi davranırlar. İlk olarak PCP tanındığından, bunun psikotomimetik etkileri ve oluşturduğu tablonun şizofreniye benzerliği kabul görmüştür. Stimulan (ör. amfetamin) kötüye kullanımı asıl olarak şizofreninin pozitif belirtileriyle ilişkiliyken, PCP kötüye kullanımı pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve bilişsel bozulmaya yol açmaktadır (16). Yapısal olarak PCP'e benzeyen ketaminin de düşük dozlarda verildiğinde şizofreni hastalarında pozitif belirtileri indüklediği görülmüştür (17).

Dissosiyatif anesteziklerin tekrarlayan kullanımı, akut kullanımdan daha geçerli bir şizofreni modeli oluşturabilir. Bu sebeple, tek doz ketamin infüzyonunun normal bireylerdeki psikotomimetik etkisi hafif ve biraz değişken olma meylindedir; aksine PCP'nin kronik kullanımı ciddi ve ısrarcı psikotik belirtilere yol açmaktadır. Bu ayırım fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarıyla da desteklenmiştir. Şizofrenikler frontal lopları ilgilendiren işlevleri yerine getirebilmede zorluklar yaşarlar, yani bu tip işlevler sırasında frontal loplarını aktive edemezler. Normal gönüllülerde ketaminin akut kullanımı prefrontal korteks ve anterior singulatta kan akımını arttırır ve hippokampal perfüzyonu azaltır. Buna karşılık kronik PCP kullanıcıları, karakteristik olarak şizofrenlere has hipofrontalite sergilerler (16).

Şizofrenide NMDA reseptör hipofonksiyonunu destekleyen klinik ve preklinik kanıtlar, NMDA reseptör fonksiyonunu arttıran ajanları araştıran klinik çalışmaları tetiklemiştir. NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun nörolar için eksitotoksisite doğurması sebebiyle, direk agonistler üzerine çalışılmamıştır. Şu ana kadar yapılmış çalışmaların bir çoğu NMDA reseptörünün glisin modülatör bölgesi üzerine odaklanmıştır. Klinik çalışmalarda üç ajan denenmiştir: glisin, D-serin ve D-sikloserin (DCS). Yapılan çalışmaların birçoğu, tedaviye kötü yanıt veren hastalarda devam etmekte olan nöroleptik tedaviye bu ajanların eklenmesi ve sonuçlarını değerlendirme şeklindedir.

NMDA reseptörlerinde zorunlu koagonist olan glisin, kanal açılış frekansını arttırarak voltaja bağımlı NMDA katyon kanallarının aktivasyonunu arttırır (18). Glisinin etkilerini araştıran daha evvelki çalışmalar cesaret verici sonuçlar vermiştir (19,20). Yakın zamandaki plasebo kontrollü çalışmalar, tedaviye dirençli şizofrenide glisinin negatif belirtiler üzerine faydalı etkileri olduğunu

göstermiştir. Heresco-Levy ve ark. (21), tedaviye dirençli 22 şizofreni hastasında mevcut tedaviye ek olarak uygulanan 0.8 g/kg/gün dozundaki glisinin, 6 hafta sonra pozitif belirtilerde %30 ve negatif belirtilerde de %30 azalma sağladığını buldular. Bu çalışma, aynı grubun daha önceki çalışmasında elde edilen bulguları tekrarlamaktaydı. Bununla birlikte klozapine glisin eklenmesinin etkilerini inceleyen araştırmalar, negatif belirtilerde iyileşme bildirmemişlerdir (22,23).

İmmünositokimyasal olarak D-serinin özellikle önbeyinde, gri cevher tip II astrositlerde ve ayrıca NMDA reseptöründe bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir. D-serinin NMDA reseptöründe striknine duyarsız glisin bölgesini düzenleyebileceği düşünülmektedir. İlginçtir ki, D-serin verilerek yapılan çalışmalarda şizofrenlerde psikotik belirtilerin (pozitif, negatif ve kognitif) belirgin biçimde düzeldiği gösterilmiştir. Bu sebeple endojen D-serinin şizofreni patofizyolojisine yapacağı muhtemel katkıların açığa çıkarılması büyük ilgi doğurabilir. Şizofrenlerde prefrontal korteks endojen D-serin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum, şizofren hastalarda NMDA reseptör hipofonksiyonunun sorumlusu olabilir. Serum D- ve L-serin düzeyleri şizofreni için uygun bir periferik marker olabilir. NMDA reseptörünün glisin bölgesi için endojen bir ligand olarak D-serin, şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir (24).

Bir antitüberküloz ilaç olan D-sikloserin, NMDA reseptör kompleksinde glisin tanıma bölgesinin rölatif kısmi agonistidir ve kan-beyin bariyerini kolay geçer. D-sikloserin, glisinin etkinliğinin %60'ına sahiptir. Böylece glisinin düşük konsantrasyonlarında bir agonist gibi, glisinin yüksek konsantrasyonlarında ise bir antagonist gibi davranır. Şizofrenlerde D-sikloserinin 50 mg/gün dozunda geleneksel nöroleptiklere eklendiği plasebo kontrollü bir çalışmada, negatif ve bilişsel belirtilerde belirgin düzelme görülmüştür (25). Bağımsız bir grup, ilaç tedavisi almayan şizofrenlerin negatif belirtilerinde belirgin iyileşme tespit etmiştir (26).

Klozapin tipik antipsikotiklere yanıt vermeyen ve belirgin negatif belirtiler sergileyen şizofrenlerin çoğunda etkili olduğu dikkati çeken yeni bir antipsikotiktir. Bu sebeple glisin modülatör bölgesi agonistlerinin, klozapinin etkisini daha da attırıp arttıramayacağı ilgi çekmiştir. Klozapine eklenerek glisinle yapılan iki çalışma ve D-serinle yapılan bir çalışmada, tipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda elde edilen yanıtın tersine, ilave bir fayda gösterilememiştir (27). Ayrıca klozapine kısmi agonist D-sikloserinin eklenmesiyle yapılan iki çalışmada negatif belirtilerde bariz kötüleşme

bildirilmiştir. (25,28). Bu bulguların en iyi açıklaması şöyle yapılabilir: Klozapin negatif ve bilişsel belirtiler üzerine olan etkisini glisin modülatör bölge işgalini arttırarak göstermektedir. Bu sebeple kısmi agonist D-sikloserin antagonist gibi davranırken, agonistler ilave bir etki göstermemektedirler. Özetle glisin modülatör bölgesi agonistleriyle ilgili en tutarlı bulgular, şizofreninin negatif belirtilerinde azalma ve bilişsel işlevlerde değişken düzelmelere yol açmalarıdır. Pozitif belirtileri, sadece en güçlü tam agonist D-serin etkilemektedir (29).

Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki, glisin ve D-sikloserin, şizofrenlerde geleneksel antipsikotiklere eklendiğinde negatif belirtilerde düzelme sağlamakta, ancak klozapin kullananlarda aynı sonuç elde edilememektedir. Bu, klozapinin glutamaterjik sistemle olan etkileşimiyle açıklanmaktadır. Hastalarda, geleneksel ajanlardan klozapine geçmekle serum glutamat ve aspartat seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (30). Serum glisin seviyesi düşük olan hastalar klozapine daha iyi yanıt vermektedirler (30). Klozapin tedavisindeki hastaların glutamat seviyeleri, tipik antipsikotiklerle tedavi edilenlere göre daha yüksektir (28). Klozapin tedavisi sırasında glisin reseptörü tamamen aktive edilmişse, burayı etkileyen ajanların eklenmesinin ilave bir fayda sağlamadığı ileri sürülmüştür (23).

Geleneksel antipsikotiklerin de glutamaterjik sistemle etkileştiği gösterilmiştir. Haloperidol, NMDA reseptör sayı ve bağlanmasını arttırmaktadır (31).

Diğer farmakolojik çalışmalar, AMPA reseptörlerine odaklanmıştır. NMDA reseptör takviyesi zar depolarizasyonunu AMPA reseptörleri aracılığıyla sağladığından, AMPA reseptör işlevini olumlu şekilde etkileyen ajanların NMDA reseptör hipofonksiyonu durumunda terapötik etkileri olabilir (32). Ampakinler, AMPA reseptör kompleksine pozitif modülatör etkisi olan bir ilaç ailesidir. Hippokampusta uzun süreli güçlendirme (potansiyelizasyon) yaparak, öğrenme ve bellek gibi birçok bilişsel işleve olumlu etki ederler. Klozapin alan az sayıda hastayla yapılan plasebo kontrollü hazırlık çalışmalarının sonuçları, dikkat, bellek ve distraktibilite testlerinde tutarlı şekilde performans artışı bildirmektedir (25). Örneğin, AMPA agonisti olan pirasetam ile ilgili bir çalışma şizofrenide cesaret verici sonuçlara yol açmıştır (33).

Postmortem çalışmalar

Radyoligand bağlama çalışmalarında, şizofrenlerde medial temporal kortekste kainat reseptörlerine glutamat bağlanmasının azaldığı, frontal kortekste ise

NMDA ve AMPA reseptörlerine glutamat bağlanmasının arttığı gösterilmiştir (34,35). Bu bilgilerin yorumu güç olmasına karşın, en azından azalmış glutamaterjik fonksiyon ile kısmen uyumludur.

Kortikal dokuda NMDA reseptörünün beş alt birimi için mRNA kodlamasını ölçen bir çalışmada şizofrenler ile kontrol grubu arasında önemli bir fark bulunamamış, ancak prefrontal kortekste bir alt birimde nispi bir yükselme görülmüştür (36). Şizofrenlerde, hippokampusta NMDA olmayan glutamat reseptörleri için mRNA kodlamasında azalma saptanmıştır (37).

Bazı çalışmalar, bu hipotezi araştırmak için nöropeptidlerin glutamaterjik nöronlarla kolokalizasyonundan faydalanmışlardır. Kantitatif reseptör otoradyografisinin kullanıldığı bir çalışmada, bir grup şizofrenin enthorinal korteksinde, glutamat reseptörlerine ait bir popülasyon tarafından eksprese edilen nörotensin reseptörlerinde azalma saptanmıştır (38). Ayrıca, şizofreni hastalarının enthorinal korteksinde kolesistokinin için mRNA kodlanmasında bir azalma tespit edilmiştir (39).

Glutamat işlevini değerlendiren diğer bir teknik de intranöronal bir enzimin aktivitesini ölçmektir. N-asetil-alfa bağımlı asidik dipeptidaz (NAALADaz), glutamatejik nöronlarda bulunur ve limbik sistemde bol miktarda bulunan N-asetilaspartilglutamatı (NAAG), N-asetil aspartat (NAA) ve glutamata dönüştürür. Bir grup tarafından, şizofrenlerin hippokampus ve prefrontal korteksinde, glutamat seviyelerinde ve NAALADaz aktivitesinde azalma kadar, NAAG seviyelerinde artma saptanmıştır (9).

Görüntüleme çalışmaları

Yapısal beyin görüntüleme yöntemleri şizofrenide tutarlı bir şekilde kortikal, talamik ve hippokampal hacimde azalma ve ventriküllerde genişleme olduğunu göstermektedirler. Prospektif görüntüleme çalışmaları, bu değişiklikler en azından ağır hastalarda ilerleyici olabileceğini iddia etmektedir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları da, şizofrenlerin bilişsel işlemler sırasında frontal korteks ve hippokampusu aktive etmede yetersiz kaldıklarını ortaya koymaktadır. Son olarak manyetik rezonans spektroskopi çalışmalarında prefrontal korteks, hippokampus ve temporal lopta, nöronal bütünlüğün işareti olan NAA seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. Böylece şizofreninin beynin talamo-kortiko-limbik alanlarında yapısal ve işlevsel anormalliklerle seyreden bir hastalık olduğu söylenebilir (16).

Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (PET) kullanan Tamminga ve ark. (40), şizofren hastalarda aktif psikoz döneminde hippokampal ve anterior singulat kortekste glikoz metabolizmasının, normal kontrollere göre belirgin olarak azaldığını gösterdiler. Bu limbik alanlar en yüksek glutamat reseptör yoğunluğuna sahip olduklarından, bu bulgu glutamatın şizofrenideki rolü hakkında dolaylı bir delil oluşturmaktadır. Bu çalışmaların in-vivo nörokimyasal bilgi sağlama avantajları vardır.

Aynı grup PET kullanarak ketamin verilen şizofrenlerde bölgesel beyin kan akımı değişikliklerini araştırdılar. Anterior singulat kortekste kan akımında artış, hippokampusta kan akımında azalma buldular. Ancak bu değişiklikler normal kontrollerden farklı değildi (41).

Kortikal atrofi

Yukarıda değinildiği gibi şizofrenide belirgin serebral korteks atrofisi bulunur. Son zamanlardaki çalışmalar, bu atrofinin en azından hastalığın ağır seyrettiği gruplarda ilerleyici olabileceğini işaret etmektedir (42). Olney ve ark. (43) dissosiyatif anesteziklerin ratlarda singulat ve retrosplenial kortekste nöronal hasar hatta nöronal ölüme yol açtıklarını gösteren bir dizi çalışma yaptılar. Bu hasar AMPA/kainat reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna sebep olan glutamaterjik nöron disinhibisyonuna bağlıydı. Bu incinebilirlik özellikle yaşa bağlıdır. Şizofreninin semptomatik başlangıcı için incinebilirlik pubertede belirgin hale gelir ve erken yetişkinlikte en yüksek seviyeye çıkar. Ayrıca ketaminin insanlardaki psikotomimetik etkileri, benzer gelişimsel bir kronolojik gidiş gösterir. Tipik antipsikotikler daha az etkiliyken, atipik antipsikotiklerden klozapin ve olanzapin nörotoksisiteyi önlerler (44). Bu bulgular şizofreniye uygulandığında, uygun ve erken farmakolojik müdahalenin yıkımı engelleyebileceği, klinik delillerin desteklediği bir çıkarım olabilir (16).

Trombosit çalışmaları

Bazı çalışmalar trombosit zarında NMDA reseptörlerinin izole edilmesinden faydalanmışlardır. Şizofrenlerde kronik olarak azalmış glutamat ve NMDA reseptör işlevi sebebiyle, NMDA reseptörlerinin kompensatuar olarak aşırı duyarlı olabileceği iddia edilmiştir. Güncel bir çalışma, şizofrenlerde kontrollere oranla hücre içi bazal kalsiyum seviyelerinin azaldığını ve platelet NMDA reseptörlerinde belirgin bir aşırı duyarlılık olduğunu ortaya koymuştur (45). Bu çalışma, bu testin muhtemelen şizofreni için duyarlı bir periferal belirteç olabileceğini göstermektedir. Bu testin şizofreni için özgüllüğünü

belirlemek için, aynı çalışma grubu, trombosit NMDA reseptör duyarlılığını şizofrenlerden başka psikotik depresyonu ve psikotik özellikli manisi olanlarda da ölçtüler. Sonuçlar, şizofrenik bireylerde artmış NMDA duyarlılığını işaret eden önceki bulgularla örtüşmekteydi. Ayrıca, psikotik depresyonu olanlarda da reseptör aşırı duyarlılığı bulunduğu, ancak bu durumun psikotik özellikli manide tespit edilmediği ileri sürüldü (46). Bu bulgular şizofreni patofizyolojisinde ‘azalmış NMDA reseptör işlevi’ kavramına yeni ilaveler yapmakta ve glutamat reseptör aşırı duyarlılığının ne şizofreninin spesifik, ne de psikozun nonspesifik bir belirteci olmadığını ileri sürmektedir.

Genetik çalışmalar

Önceki çalışmalar, genetik faktörleri sürekli olarak şizofreni patogenezine dahil etmişlerdir. Devam eden genetik çalışmalar insan genomunda şizofreni için artmış herediter risk içeren çeşitli bölgeler açığa çıkardılar. Şizofrenide bozulmuş glutamat işlevinin genetik bir temele dayanması muhtemeldir. Kortikal mRNA’nın ölçüldüğü daha önceki postmortem çalışmalara ilaveten, bir ligand çalışması, GluR6 glutamat reseptör geni allelik değişkenleri ile birçok şizofreni vakası içeren 23 aile arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (47). Sonuçlar olumsuz olmasına karşın, bu alan muhtemelen yeni filizlenmeye başlayan bir araştırma sahası olacaktır.

Diğer nörotransmitterlerle olan etkileşimler

Glutamat şizofreni patofizyolojisinde önemli bir yer tutmasına karşın, diğer nörotransmitter sistemlerinin oynadığı rol de su götürmez bir gerçektir. Glutamat ve diğer nörotransmitterler (özellikle dopamin ve GABA) arasında önemli etkileşimler olduğu bilinmektedir.

Dopamin hipotezine göre mezolimbik veya subkortikal dopamin aktivitesindeki artış sanrılar ve varsanılardan sorumluyken, azalmış kortikal dopamin işlevi de negatif şizofrenik belirtileri ortaya çıkarmaktadır. Kortikostriatal glutamaterjik sinir terminallerinde yerleşmiş dopamin reseptörlerinin, striatumda glutamat salınımının inhibisyonuna aracılık ettiği bilinmektedir (48) ve bu sebeple aşırı subkortikal dopamin aktivitesi, NMDA işlevinde ikincil bir inhibisyona yol açabilmektedir (44). Aksine dopaminerjik liflerde yerleşmiş NMDA reseptörlerinin dopamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (49). Böylece subkortikal seviyede dopamin ve glutamat arasında karşılıklı bir antagonizmadan bahsedilebilir. Dopaminin, D1 reseptörleri aracılığıyla neokortikal NMDA reseptörlerini uyardığı da gösterilebilir (50). Bu yüzden

düşük kortikal dopamin aktivitesi, glutamaterjik işlevin azalmasıyla uyumludur. Glutamat ve GABA nörotransmitter sistemleri arasında karmaşık etkileşimler bulunmaktadır. GABA, beyinde en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Küçük kortikal nöronların da ana nörotransmitteridir. GABAerjik ara nöronların, serebral kortekste eksitatör glutamaterjik, kolinerjik ve peptiderjik nöronların ateşlemesini azaltarak modülatör bir rol oynadıkları düşünülmektedir. Glutamaterjik nöronlar aynı zamanda, kendi ateşleme hızlarını da düzenleyebilirler. Bu işlemi GABAerjik ara nöronlar içeren rekürren kollateral devreler aracılığıyla gerçekleştirirler (44).

Son zamanlardaki çalışmalar metabotropik glutamat (mGlu) reseptörleri ile serotonerjik sistem arasındaki bağlantılar üzerinedir. mGlu reseptör agonistlerinin, 5-HT2A reseptörlerini aktive ederek, piramidal kortikal nöronların ateşlemesini baskıladığı gösterilmiştir. mGlu reseptör agonistleri aynı zamanda prefrontal kortekste (5-HT2A reseptör ateşlemesinin sebep olduğu) glutamat salınımını da güçlü bir şekilde baskılamaktadırlar. Otoradyografi, medial prefrontal kortekste mGlu ve 5-HT2A reseptörlerinin dağılımında dikkat çekici bir benzerlik göstermektedir (51). Schmidt ve ark. (52) monoamin tükenmesi sebebiyle hareketsiz duran hayvanlara bir NMDA antagonisti olan MK-801 verildiğinde hareket etmediklerini, ancak MK-801'e çok düşük dozda liserjik asit dietilamid (LSD) eklendiğinde belirgin hareket görüldüğünü bildirdiler. Düşük dozlarda, LSD bir 5-HT2A agonistidir. 5-HT2A reseptörü yeni atipik antipsikotiklerin etki mekanizmasında önemli bir yer tuttuğundan, mGlu reseptörleri şizofreniye yeni tedavi yaklaşımları geliştirmede önemli bir hedef olabilir.

Muhtemel mekanizmalar

Psikotojenik NMDA antagonistlerinin etkilerini araştıran çalışmaların tutarlı bulgularından biri, çok fazla glutamat salınımı ve sonucunda postsinaptik nöronların aşırı uyarılmasıdır (53,54). NMDA reseptör hipofonksiyonunun, inhibitör GABAerjik ara nöronlarda tonik stimülasyon kaybına ve böylece serebral kortekse, özellikle de singulat kortekse gelen çeşitli afferent liflerin disinhibisyonununa yol açtığı ileri sürülmüştür. Bu girdilerin asetilkolin, nöropeptid Y, dopamin, serotonin, noradrenalin ve glutamatın kendisini içerdiği düşünülmektedir. Serebral kortekse gelen afferentlerin bu disinhibisyonu, psikotik belirtiler doğurabilen düzenlenmemiş (modüle edilmemiş) uyarıcı aktivitenin taşmasına yol açabilir (44,55). Disinhibisyona uğramış glutamat aktivitesi, bozulmuş LTP'ye ve sabit anormal bellek ya da sanrıların oluşumuna neden olabilir.

Önerilen bu mekanizma, şizofreninin kapı (gating) hipotezi ile uyumludur. Normal bireylerde duyusal (sensöriyel) bir kapı sistemi olduğu düşünülmektedir. Bu sistem esas olarak, afferent bilgileri süzerek korteksi modüle edilmemiş bilgilerin hücumundan koruyan talamusu içine almaktadır. Bu hipoteze göre, şizofrenide bu filtre sistemi arızalıdır ve bu sebeple korteks aşırı miktarda eksitatör uyarı veya 'gürültü' bombardımanına maruz kalır. Sonuçta sanrılar ve varsanılar ortaya çıkar (44).

Andreasen ve ark. (56) şizofrenlerde talamusta morfolojik anormallikler bulunduğunu, bunun da bozulmuş talamik filtre sistemi için morfolojik bir kanıt olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Glutamat işlev bozukluğu kuramının aynı zamanda şizofreninin gelişimsel hipotezi ile de bağlantısı vardır. Bilimsel kanıtlar, şizofreninin psikotik fazının adölesan dönemine kadar genellikle belirginleşmediğini, hastalığın bariz gelişimsel bir bileşeni olduğunu ortaya koymaktadır. Glutamaterjik uyarıların nöronal devrenin gelişimi üzerine önemli etkisi olduğu için, birincil veya ikincil sebeplerle bozulmuş glutamat işleyişi, psikoza götüren patolojik mekanizmanın bir parçası olabilir. Azalmış NMDA reseptör işlevi, gelişimsel bir lezyondan kaynaklanabilir. Bu lezyon, ya NMDA reseptörlerinin işlevsel konumuna, ya da özgül GABAerjik nöronlara zarar verebilir (44,57). Şizofreni hastalarının temporal lop yapılarında anormal hücre katmanı morfolojisi (58) ve serebral kortekslerinde GABAerjik nöronların kaybı (59) gibi bulgular, anormal nöronal gelişimin kanıtlarıdır.

Eksitotoksisite olgusunun, başlangıçtaki bu gelişimsel lezyonu açıklayabileceği ileri sürülmektedir. Bu yolla, NMDA'ya bağlı aşırı kalsiyum girişi, bir seri hücre içi mekanizmayı harekete geçirerek toksik serbest radikallerin birikmesine ve hücre ölümüne yol açmaktadır (12). Özellikle NMDA reseptörleri içeren nöron gruplarının, erken gelişimsel evrelerdeki eksitotoksik hasara daha hassas olabileceklerine dair kanıtlar vardır (60,61). Buna örnek olarak erişkin beyninde NMDA reseptörlerince inerve edilen GABAerjik nöronlar verilebilir. Bu durumda, gebeliğin erken dönemlerindeki bir eksitotoksik hasar, NMDA reseptörü taşıyan GABAerjik nöronlara zarar verebilir ve sonuçları erken erişkinlik döneminde klinik olarak belirgin hale gelebilir. Şizofreninin gelişimsel hipotezinin diğer bir kolu, doğum öncesi maternal viral enfeksiyonlardır (62). Kızamık virüsünün kemirgenlerin beyninde, NMDA reseptör antagonistlerinin verilmesiyle geriye döndürülebilen hasara sebep olduğu bildirilmiştir (63). Glutamat hipotezi bu şekilde, şizofreninin maternal viral enfeksiyon kuramıyla ilişkilendirilebilmektedir.

Eksitotoksisite olgusu, aynı zamanda şizofreni klinik tablosunun diğer bir yönünü, hastalarda gözlenen ilerleyici işlevsel yıkımı açıklamak için de kullanılmıştır. Buna göre eksitotoksik hasar, nörodejeneratif süreçle birlikte şizofrenide görülen uzun süreli klinik yıkımdan sorumlu olabilir. Ancak bu fikre karşı çıkan iddialar da vardır. NAA'ı ölçen spektroskopik çalışmalarda, ne azalmanın miktarı ne de değişikliklerin yerleşimi açısından kronik ve ilk atak şizofrenler arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Ayrıca ventrikül boyutunu ölçen bilgisayarlı tomografi çalışmalarında, yıllardır takip edilen şizofrenlerde nöron kaybı gösterilememiştir. İşlevsel veriler de NMDA reseptörüyle oldukça bağlantılı olan bellek işlevinin zamanla azalmadığını ileri sürmektedirler. Bu çalışmalar, şizofrenide glutamat işlevinin değişmekle birlikte, eksitotoksik veya nörodejeneratif sürece bir katkısının olmadığını ortaya koymaktadırlar (39).

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI VE GLUTAMAT

Depresyonda eksitatör amino asitlerin rolünü araştıran çalışmamalar birbiriyle çelişkili sonuçlar vermiştir. Bir grup araştırmacı depresyon hastalarında kontrollere oranla plazma ve platelet glutamat seviyelerinde artış saptamıştır (64). Diğer taraftan depresyon hastalarıyla kontroller arasında serum glutamat düzeyleri açısından herhangi bir farklılık bulmayan en az bir olumsuz çalışma mevcuttur (65). Ayrıca migren gibi depresyonla komorbid olabilen diğer durumlarda da plazma glutamat seviyelerinde değişiklikler tanımlanmıştır (66).

Antidepresan tedavi plazma glutamat konsantrasyonlarını azaltıyor gibi görünmektedir (65). Trisiklik antidepresanlar muhtemelen glutamaterjik nöronların aktivitesini değiştirmektedirler (67). Kronik antidepresan kullanımında NMDA reseptör kompleksinde bölgesel olarak seçici değişiklikler olmaktadır. Bu duruma, eksitatör amino asit konsantrasyonlarındaki bölgesel olarak seçici değişiklikler aracılık edebilir (68).

Kompetetif NMDA antagonisti olan (2-amino-7-phosphonoheptanoic acid [AP-7]), non-kompetetif NMDA antagonisti olan dizocilpine (MK-801) ve striknine duyarsız glisin reseptörlerinde kısmi agonist olan (1-aminocylopropanecarboxylic acid [ACPC]) gibi maddelerin hepsinin depresyon hayvan modellerinde etkinlikleri gösterilmiştir (69,70).

Postmortem bir çalışmada, 22 intihar kurbanı ile 20 kontrol arasında, çalışılan dokuz beyin bölgesinin hiçbirinde NMDA reseptörlerine [3H]MK-801 bağlanması açısından bir farklılık bulunmamıştır (71). Bununla birlikte bu çalışma depresyona özgül değildir ve postmortem araştırmalar, retrospektif tanı

sorunları ve postmortem beyin değişiklikleri sebebiyle sıkıntılı çalışmalardır.

Lamotrijin, duygudurum dengeleyici özelliği sebebiyle bipolar bozuklukta kullanılan bir antikonvülzandır. Etki mekanizması, muhtemelen aşırı glutamat salınımını inhibe etmesine bağlıdır. Lamotrijinin bipolar bozukluğun depresif fazındaki etkinliği, plasebo kontrollü olarak kanıtlanmıştır (72). Sodyum ve kalsiyum kanallarının inhibisyonu gibi alternatif etki mekanizmaları da söz konusu olabilir. Ayrıca majör depresyon ve bipolar bozukluk hastalarında düşük GAD seviyeleri bildirilmiştir (73).

SONUÇ

Psikiyatrik hastalıklarda glutamat işlevlerinde değişmeler olduğunu gösteren bariz kanıtlar bulunmaktadır. Ancak değişik nörotransmitter sistemleri arasındaki karmaşık etkileşim sebebiyle, herhangi bir mental hastalığın patofizyolojisi için tek bir nörotransmitterin yapacağı yegane açıklamayı kabul etmek olanak dışıdır. Benzer şekilde nörotransmitter işlev bozukluğu kendisi, muhtemelen asıl patofizyolojik mekanizmanın küçük bir parçasını veya epifenomenini temsil edebilmektedir. Bu sebeple herhangi bir nörotransmitteri öne çıkararak diğer patofizyolojik mekanizmaları dışlayan indirgeyici bir yaklaşımdan kaçınmalıdır (74).

Kaynaklar

1. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The Biochemical Basis of Neuropharmacology. 7th ed. New York: Oxford University Pres, 1996.
2. Tamminga CA, Frost DO. Changing concepts in the neurochemistry of schizophrenia. Am J Psychiatry 2001; 158: 1365-1366.
3. Kornhuber J, Weller M. Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. Biol Psychiatry 1997; 41: 135-144.
4. Keltner NL, Hogan B, Knight T, Royals LA. Biological perspectives: Adrenergic, cholinergic, GABAergic, and glutaminergic receptor function in the CNS. Perspectives in Psychiatric Care 2001; 37: 140-147.
5. Meador-Woodruff JH, Kleinman JE. Neurochemistry of schizophrenia: Glutamatergic abnormalities. In: Davis KL, Charney D, Joyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 718-729.
6. Carlsson A. The NMDA antagonist MK801 causes marked psychomotor stimulation in monoamine-depleted mice. J Neural Transm 1989; 75: 221-226.
7. Gasic GP, Holman M. Molecular neurobiology of glutamate receptors. Ann Rev Physiol 1992; 54: 507-536.

8. Tsai G, Coyle JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. Annual Review of Medicine 1998; 49:173-185.
9. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. Am J Psychiatry 1995; 152: 332-340.
10. Farr KL, Montano CY, Paxton LL, Savage DD. Prenatal ethanol exposure decreases hippocampal 3H-glutamate binding in 45-day-old rats. Alcohol 1988; 5: 125-133.
11. Kaplan HI, Sadock BJ. The brain and behaviour. In: Synopsis of Psychiatry 8th ed., Baltimore: Mass Publishing, 1998: 109-110.
12. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. The New England J Med 1994; 330: 613-622.
13. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmuller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. Neurosci Lett 1980; 20: 379-382.
14. Javitt DC, Zukin SR. Recent Advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry 1991; 148: 1301- 1308.
15. Haracz JL. The dopamine hypothesis: an overview of studies with schizophrenic patients. Schizophr Bull 1982; 8: 438-469.
16. Tsai G, Coyle JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2002; 42: 165-180.
17. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D et al. Subanaesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1995; 13: 9-19.
18. Kleckner NW, Dingledine R. Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in Xenopus oocytes. Science 1988; 241: 835-837.
19. Waziri R. Glycine therapy of schizophrenia. Biol Psychiatry 1988; 23: 210-211.
20. Rosse RB, Thent SK, Banay-Schwartz M et al. Glycine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open-label, pilot study. Clin Neuropharmacol 1989; 2: 416-424.
21. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M et al. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 29-36.
22. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B. Effect of clozapine and adjunctive high dose glycine in treatment-resistant schizophrenia Am J Psychiatry 1999; 156: 145-147.
23. Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L, Rosselli BA, Goff DC. Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157: 826-828.
24. Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, et al. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: Evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 572.
25. Goff DC, Tsai G, Levitt J et al. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 21-27.
26. Van Berckel BN, Hijman R, van der Linden JA et al. Efficacy and tolerance of D-cycloserine in drug-free schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1996; 40: 1298-1300.
27. Tsai G, Yang P, Chung L, Tsai IC, Tsai CW, et al. D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. Am. J. Psychiatry 1999; 156:1822-25.
28. Goff DC, Tsai G, Manoach DS, Flood J, Darby DG, et al. D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. Am. J. Psychiatry 1996; 153: 1628-30.

29. Tsai G, van Kammen D, Chen S, Kelley ME, Coyle JT. Glutamatergic neurotransmission involves structural and clinical deficits of schizophrenia. Biol. Psychiatry 1998; 44: 667-74.
30. Evins AE, Amico ET, Shih V, Goff DC. Clozapine treatment increases serum glutamate and aspartate compared to conventional antipsychotics. J Neural Transm 1997; 104: 761-766.
31. Ulas J, Cotman CW. Excitatory amino acid receptors in Schizophrenia. Scizophr Bull 1993; 19: 105-113.
32. Johnson SA, Luu NT, Herbst TA, et al. Synergistic interactions between ampakines and antipsychotic drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther 1999; 289: 392-97.
33. Noorbala AA, Akhondzadeh S, Davari-Ashtiani R, Amini-Nooshabadi H. Piracetam in the treatment of schizophrenia: implications for the glutamate hypothesis of schizophrenia. J Clin Pharm Ther 1999; 24: 369-374.
34. Kerwin R, Patel S, Meldrum B. Quantitative autoradiographic analysis of glutamate binding sites in the hippocampal formation in normal and schizophrenic brain post mortem. Neuroscience 1990; 39: 25-32.
35. Toru M, Kurumaji A, Ishimaru M. Excitatory amino acids: implications for psychiatric disorders research. Life Sci 1994; 55: 1683-1699.
36. Akbarian S, Sucher NJ, Bradley D et al. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. J Neurosci 1996; 16: 19-30.
37. Harrison PJ, McLaughlan D, Kerwin RW. Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia. Lancet 1991; 337: 450-452.
38. Wolf SS, Hyde TM, Saunders RC et al. Autoradiographic characterization of neurotensin receptors in the entorhinal cortex of schizophrenic patients and control subjects. J Neural Transm Gen Sect 1995; 102: 55-65.
39. Weinberger DR. The biological basis of schizophrenia: new directions. J Clin Psychiatry 1997; 58(Suppl. 10): 22-27.
40. Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R et al. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 522-530.
41. Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR et al. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. Neuroreport 1995; 6: 869-872.
42. Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, et al. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56: 649-54i
43. Olney JW, Labruyere J, Wang G, et al. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanisms and prevention. Science 1991; 254: 1515-18.
44. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 1995; 52: 998-1007.
45. Berk M, Plein H, Csizmadia T. Supersensitive platelet glutamate receptors as a peripheral marker in schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14: 119-122.
46. Berk M, Plein H, Belsham BC. The speciFİcity of platelet glutamate receptor supersensitivity in psychotic disorders. Life Sci 2000; 66: 2427-2432.
47. Chen AC, Kalsi G, Brynjolfsson J, et al. Lack of evidence for close linkage of the glutamate GluR6 receptor gene with schizophrenia. Am J Psychiatry 1996; 153: 1634-1636.

48. Rowlands GC, Roberts PJ. Activation of dopamine receptors inhibits calcium-dependent glutamate release from corticostriatal terminal in vitro. Eur J Pharmacol 1980; 62: 241-247.
49. Deutsch SJ, Mastropaolo J, Schwartz BL, Rosse RB, Morishisa JM. A `glutamatergic hypothesis' of schizophrenia: rationale for pharmacotherapy with glycine. Clin Neuropharmacol 1989; 12: 1-13.
50. Cepeda C, Radisavljevic Z, PeacockW, Levine MS, Buchwald NA. Differential modulation by dopamine of responses evoked by excitatory amino acids in human cortex. Synapse 1992; 11: 330-341.
51. Marek GJ, Wright RA, Schoepp DD, Monn JA, Aghajanian GK. Physiological antagonism between 5-hydroxytryptamine (2A) and group II metabotropic glutamate receptors in prefrontal cortex. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292: 76-87.
52. Schmidt C, Sorenson SM, Kehne JH et al. The role of 5-HT2A receptors in antipsychotic activity. Life Sci 1995; 56: 2209-2222.
53. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic transmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. J Neurosci 1997; 17: 2921-2927.
54. Adams B, Moghaddam B. Corticolimbic dopamine neurotransmission is temporally dissociated from the cognitive and locomotor effects of phencyclidine. J Neurosci 1998; 18: 5545-5554.
55. Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML. A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. Br J Psychiatry 1999; 174(Suppl. 37): 2-6.
56. Andreasen NC, Arndt S, Swayze V et al. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualised through magnetic resonance image averaging. Science 1994; 266: 294-298.
57. Farber NB, Newcomer JW, Olney JW. Glycine agonists: what can they teach about schizophrenia [comment]? Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 13-17.
58. Arnold, SE, Hyman, BT, van Hoesen, GW et al. Some cytoarchitectural abnormalities in the entorhinal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1996; 48: 625-633.
59. Benes FM, McSparren J, San-Giovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in cingulate cortex of schizophrenic and schizoaffective patients. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 996-1001.
60. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Neurotoxicity of N-methyl-D-aspartate is markedly enhanced in developing rat central nervous system. Brain Res 1988; 459: 200-203.
61. Ikonomidou C, Price MT, Mosinger JL et al. Hypobaric ischaemic conditions produce glutamate-like cytopathology in infant rat brain. J Neurosci 1989; 9: 1693-1700.
62. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 189-192.
63. Andersson T, Schwarcz R, Love A, Kristenson K. Measles virus-induced hippocampal neurodegeneration in the mouse: a novel, subacute model for testing neuroprotective agents. Neurosci Lett 1993; 154: 109-112.
64. Mauri MC, Ferrara A, Boscati L, et al. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. Neuropsychobiology 1998; 37: 124-129.
65. Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, Lin A, Scharpe S. Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistent depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. Acta Psychiatr Scand 1998; 97: 302-308.

66. Ferrari MD, Odink J, Bos KD, Malessy MJ, Bruyn GW. Neuroexcitatory plasma amino acids are elevated in migraine. Neurology 1990; 40: 1582-1586.
67. Bouron A, Chatton JY. Acute application of the tricyclic antidepressant desipramine presynaptically stimulates the exocytosis of glutamate in the hippocampus. Neuroscience 1999; 90: 729-736.
68. Nowak G, Li Y, Paul IA. Adaptation of cortical but not hippocampal NMDA receptors after chronic citalopram treatment. Eur J Pharmacol 1996; 295: 75-85.
69. Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. Pharmacol Ther 1997; 74: 299-316.
70. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. Eur J Pharmacol 1990; 185: 1-10.
71. Holemans S, De Paermentier F, Horton RWet al. NMDA glutamatergic receptors, labelled with [3H]MK-801, in brain samples from drug-free depressed suicides. Brain Res 1993; 616(1-2): 138-143.
72. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. J Clin Psychiatry 1999; 60: 79-88.
73. Kaiya H, Namba M, Yosida H, Nakamura S. Plasma glutamate decarboxylase activity in neuropsychiatry. Psychiatry Res 1982; 6: 335-343.
74. Belsham B. Glutamate and its role in psychiatric illness. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2001; 16: 139-146.

Bölüm 15

NORADRENERJİK DİSFONKSİYON

Doç. Dr. Servet EBRİNÇ, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Noradrenalin (NA) tüm vücudun aktivite düzeyini ve canlılığı arttıran bir katekolamin nörotransmiterdir. Öyle ki gün boyunca en fazla aktif olan nörotransmiterdir. NA anksiyeteyi, öğrenmeyi ve psikolojik canlılık gibi haz fonksiyonlarını içeren lokus serülous (LC) ve adrenal medüllada en yoğundur. Bu bölgelerden başta hipotalamus, talamus, limbik sistem ve serebellum olmak üzere beynin pek çok bölgesine yolaklarla dağılır. NA primer olarak öğrenme ve bellek, mizaç ve duygulanım, uyku ve uyanıklık siklusunun regülasyonu, sıkıntı, nosipersepsiyon, güçlendirme ve ödülleme sisteminde rol oynar. NA'in canlılık etkisi (arousalite), postsinaptik bir inhibitör (inhibitörü inhibe eden gibi) veya disinhibitör nörona transmiterin inhibitör etkisi nedeniyle olabilir. NA reseptörleri adrenerjik reseptörlerdir. Hem sinaptik otoreseptör ve hem de postsinaptik reseptör olarak ortaya çıkarlar (1)

Noradrenalin bir kateşolamindir. Rezerpin, merkezi sinir sistemi (MSS)'nde kateşolamin depolarını boşaltan bir ilaçtır. Şizofrenide rezerpinin tedavi edici etkinliği eskiden beri bilinmektedir. Bu noktadan hareketle şizofren hastalarda, dopamin (DA) gibi, diğer bir kateşolamin olan NA düzeyinde de yükselme olabilir mi? Bu varsayımı destekleyen diğer gözlemler şunlardır: a) Amfetamin ve metilfenidat gibi kateşolamin miktarını artıran ilaçlar psikotik semptomların ortaya çıkmasına neden olur, b) Yine L-dopa gibi kateşolamin prekürsörleri psikozun alevlenmesine yol açar, c) Klorpromazin gibi nöroleptikler de kateşolamin reseptörlerini bloke ederek psikozun ortadan kalkmasını sağlarlar.

Şizofrenide noradrenerjik sistem, diğer nörotransmiter sistemlerinden daha az araştırılmıştır. Nöroleptikler bazı etkilerini adrenerjik reseptörler üzerinden gösterirler (2). Bazı çalışmalarda plazma ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda artmış norepinefrin düzeyleri tespit edilmiştir. Norepinefrin ve 3-metoksi-4-hidroksifenil glikol (MHPG)'ün BOS konsantrasyonları negatif semptomların şiddeti ile paraleldir (3,4). Az sayıdaki araştırmada şizofren hastaların postmortem beyin dokularının limbik bölgelerinde norepinefrin düzeylerinde artma bulunmuştur (5,6).

Şizofrenide NA teorisi, farklı çalışmaların sonuçlarına göre geliştirilmiştir. Bu çalışmalar: a) BOS, plazma ve idrarda NA düzeyini ölçen, b) Postmortem olarak

beyinde NA düzeyini belirleyen, c) NA sentez ve yıkımını düzenleyen, enzim aktivitesini ölçen, d) NA aktivitesini yansıtan metabolitleri ölçen ve e) Adrenerjik reseptörlerle ilgili çalışmalardır. Şizofrenide NA teorisi dopamin teorisi kadar çok tartışılmış değildir. Bu nedenle de birçok eksik yönü bulunabilir.

NA düzeyinin düşmesi ile şizofreni semptomlarından anhedonya arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Anhedonya bozulmuş bir ‘emosyonal sevindirme kapasitesi’ ve ‘azalmış haz yaşantısı yeteneği’ni içerir. Bu ise bizi ‘norepinefrin ödül sistemi’ kavramına götürür. Bu sistem, hem DA hem de NA her ikisinin üretiminin modülasyonuna yardım eden, bir seri pozitif ve negatif feedback halkalarıdır. Sistem bir seri noradrenerjik (NAerjik) reseptörlerden başlar. Bu reseptörler α ve ß NAerjik reseptörlerdir. ß reseptörler primer olarak inhibitör natürde olup kortikal projeksiyonlarda ve serebellumda bulunurlar. α reseptörler de ß reseptörler gibi kortikal projeksiyonlarda bulunurlar, fakat primer olarak limbik sistem yapılarında mevcutturlar. α reseptörleri α-1 ve 2 olarak tekrar ikiye bölünürler. α-2 reseptörleri presinaptik, α-1 reseptörleri ise post-sinaptiktirler. α ve ß reseptörlerin tümü ikincil haberci aktivasyon olan siklik adenosin monofosfata (c-AMP) bağlanırlar (7).

Şizofrenide NAerjik ödül sisteminde bir defekt olduğu ileri sürülmüştür. Sistemin hiperaktivitesi, otonomik uyarılmışlık düzeyi oluşturan NA düzeyinde bir artış oluşturacaktır. Psikozun tüm fazları boyunca NA düzeyindeki bu artış gözlemlenmiştir (8). NA ödül sistemi içindeki selektif nöral dejenerasyon, önceden sözü edilen pek çok etkiden sorumludur. Böyle bir dejenerasyon muhtemelen ß reseptörleri üzerinde, lezyonun NA üretiminin inhibisyonunu önlediği veya azalttığı yerde meydana gelir. Bu görüş şizofrenik semptomları hafifleten ß reseptör agonisti propranololun kullanıldığı bir çalışmada gösterilmiştir. Daha yeni bir çalışmada ise propranololun antipsikotik etkileri ile lenfositler üzerindeki ß-adrenerjik reseptör aktivitesi arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir (9). Bu ise, ß-reseptör inhibitör aktivitesi çok düşük olduğunda, NA düzeylerinin yükseleceği anlamına gelir. Bu düzeyler şizofreniye benzer semptomlar üretir. Propranolol ß reseptörlerini reaktive etme yanında, NA düzeylerini düşürür ve şizofreni semptomlarını hafifletir. Çalışmada c-AMP üretiminde eksikliğe neden olan, α-2 reseptörlerde de bir artış saptanmıştır.

Şizofren hastalarda BOS noradrenalin çalışmaları

MSS’de NA aktivitesini iyi yansıtması bakımından, BOS’daki NA düzeyinin tespiti her zaman önemli olmuştur. Genellikle 10-12 ml kadar alınan BOS'dan

yapılan bu tayinler asıl olarak tedavi gören ve görmeyen hastalar olmak üzere iki grup hastada gerçekleştirilir.

Literatüre bakıldığında BOS ile ilgili olarak yapılan 32 çalışmadan 11'inde şizofren hastalarda NA düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (10). Bunlardan 5'inde NA düzeyleri anlamlı olarak yüksek, kalan 6 çalışmada da istatistiksel olarak anlamsız düzeyde yüksek NA düzeyleri bulunmuştur.

Tedavi gören hastalarla yapılan 3 çalışmada ise NA düzeyleri, kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca genel olarak şizofrenlerde tedavi görenlerle görmeyenler arasında bir karşılaştırma yapıldığında; tedavi görenler ötekilere göre daha yüksek NA düzeyleri göstermişlerdir. Tedavi gören hastalarda düzey 125-150 pg/ml seviyelerinde iken, tedavi görmeyenlerde 133-207 pg/ml düzeylerine erişmektedir. Nörolojik hastalardan oluşan kontrol grubunda ise NA düzeyi 91 pg/ml seviyesinde kalmaktadır.

Geç diskinezisi olan şizofrenler diğer şizofren hastalara göre, daha yüksek BOS NA düzeyine sahiptirler. Geç diskinezili hastaların, ortalama 355 pg/ml değerinde NA seviyesine sahip oldukları saptanmıştır (11). Bu, kontrol grubuna göre 3 kat daha yüksek bir değerdir. En yüksek BOS NA değerine sahip hastalar geç diskinezisi olan, ilaç tedavisi gören, hastalığı kronik seyirli ya da ağır bir gidiş gösteren ve yaşı ilerlemiş hastalardır.

Klinik tablo ile NA düzeyleri arasında da bağlantı kurulmaya çalışılmıştır. Bazı çalışmalar klinik olarak ağır ve paranoid olan hastaların yüksek, hafif klinik tabloya sahip olanların da düşük NA düzeyi gösterdiklerini bildirmektedir. Kadınlarda klinik tablo ve NA düzeyleri arasındaki korelasyon daha sıkıdır. İlginç olarak bir çalışmada da pimozid tarafından düşürülen NA düzeyleri ile psikoz şiddeti arasında paralellik bulunmuştur. Yani pimozidin psikoz semptomlarında yarattığı düşüş, NA düzeyinde oluşturduğu düşme ile paralel gider (12).

Plazma ve idrar noradrenalin değerleri

Plazmada NA ölçümleri doğrudan MSS'yi yansıtmadığından, BOS'daki araştırmalar kadar ilgi çekici değildir. Plazmadaki NA, daha çok sempatik sinir sisteminden gelir.

Tedavisiz hasta gruplarında yapılan çalışmaların tamamında plazma NA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalarda hasta gruplarının plazma NA değeri, 263-361 pg/ml arasında değişmektedir.

Tedavi gören hasta gruplarında ise plazma NA değeri 357-848 pg/ml arasında değişmektedir. Diğer bir noktada klorpromazinin plazma NA düzeyinde yükselme yaratması, fakat aynı şeyi haloperidolün gerçekleştirememesidir. Bu durum, klorpromazinin kuvvetli α-1 reseptör blokajı yaparak, baroreseptör refleksi aracılığı ile sempatik sistemi aktive etmesine bağlıdır. α blokajı etkisi haloperidolde bu kadar güçlü değildir. Bazı çalışmalara göre kadın hastalarda plazma NA değerleri erkeklere göre daha yüksektir.

İdrarda yapılan tayinlerde de paranoid şizofren hastaların kontrollere göre daha yüksek NA düzeyine sahip oldukları saptanmıştır.

Antipsikotik tedavili ve tedavisiz şizofren hastalarla yapılan çalışmalar

Merkezi NAerjik aktivitenin değerlendirildiği kontrollü bir çalışmada, şizofren hastalarda major depresif hastalara ve sağlıklı kontrollere göre hipokampal bölgede daha fazla olmak üzere ß-1 adrenoreseptör bağlanması anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (13). Şizofren hastalarda bulunan hipokampüsteki ß-1 adrenoseptör bağlanmasındaki bu değişiklikler, hastalığın nörokimyasal patolojisinde merkezi NAerjik nöronların rolü için daha ileri bir delil gerektirmektedir.

Atipik antipsikotik bir ilaç olan ve serotonin 5-HT_2, DA D_2 ve NAerjik α-1 ve 2 reseptörlerine yüksek afinite gösteren risperidon ile yapılan bir çalışmada, ilacın BOS ve plasma NA düzeyleri üzerine olan etkileri ile şizofreni semptomları üzerine olan etkileri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (14). Kronik klozapin tedavisinin plazma ve BOS'da NA düzeylerini artırdığı; tipik antipsikotik ilaç tedavisinin ise böyle bir artış yapmadığı bildirilmiştir (15). Plasebo ve klozapin kontrollü yapılan bir çalışmada, risperidon kullanan hastalarda NA düzeyleri plasebo hastalarınkinden anlamlı düzeyde daha yüksek; klozapin kullananlarınkinden ise daha düşük olarak saptanmıştır (16). Önceki yıllarda Elman ve ark. (1999)'nın yaptıkları bir çalışmada ise plazma NA düzeyindeki yükselme klozapinin klinik etkinliği ile uyumlu bulunmuştur (17). Klozapin kullanan hastalar, flufenazin ve plasebo kullananlara göre belirgin olarak daha yüksek NA düzeyine sahiptiler.

Kronik şizofren hastalarda yapılan yaş eşleştirmeli ve normal kontrollerle karşılaştırmalı BOS NA düzeyi çalışmalarında başlangıçta yaygın NA artışı tanımlanmıştı. Tedavi görüp görmeme ve semptom düzeyleri faktör analizine sokulduğunda ise, ilaç kullanmayan hastaların BOS NA ve MHPG düzeylerinin

anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18). Bu veriler akut psikozun tedavisinde noradrenalinin bir rolünün olduğunu düşündürmekte ve şizofreninin kognitif semptomlarına aracılık eden azalmış kortikal NAerjik işlevsellik için yukarıda önerilen modele zıt görünmektedir. Bununla beraber bu çalışmalarda kognitif düzey ile NA parametreleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Daha da ötesi, şizofrenideki NAerjik disfonksiyonun natürü MSS boyunca homojen olmayabilir. Şizofrenide α-2 reseptörlerin ayrıcalıklı bir rolü, hastalığın farklı semptom kümelerine aracılık eden düşük ve yüksek NA düzeylerinin birlikteliği için bir açıklama gerektirebilir. Önceden belirtildiği gibi, postsinaptik α-2 reseptör aktivasyonu NA aktivitesini artırırken; α-2 reseptörlerin presinaptik aktivasyonu NA aktivitesini azaltır. Bundan dolayı, prefrontal korteks (PFC)'deki normal postsinaptik aktivasyonun bozulması şizofrenide gözlenen kognitif disfonksiyona katkıda bulunurken; MSS NAerjik aktivitesinin normal presinaptik ve alana özel α-2 adrenerjik inhibisyonunun bozulması ise psikotik relapsla ilişkili MSS noradrenalininde gözlenen artışa katkıda bulunabilir. Bu hipotez için destek, daha iyi bir antipsikotik cevap ile ilişkili olan BOS NA ve MHPG'de gösterilen klonidin-nedenli azalmalar (18) ve frontal kortekste NA boşaltan lezyonların yol açtığı kognitif performanstaki bozulmaları klonidinin tersine çevirme kabiliyetidir (19).

Önceleri paranoid şizofren hastaların nükleus akkümbenslerinde NA düzeylerinin arttığı bildirilmişti. Keza şizofren hastalarda nükleus akkümbens ve hipotalamusta MHPG düzeyleri de yükselmiş olarak bulunmuştu. Bununla beraber bu çalışmalarda ölüm öncesi kognitif işlevsellik NA düzeylerinin analizine sokulmamıştı. Şizofren hastalarda antemortem kognitif işlevsellik merkezi katekolamin işlevi ile korele edildiğinde, NAerjik işlevlerde anlamlı düşmeler gösterilmiştir (20). Altmış yaş üzerinde 19 deneğin tümü (13 hasta ve 6 kontrol) Modifiye Mini Mental Durum Muayene (MMSE) ölçeği kullanılarak antemortem kognitif işlevleri değerlendirilmişti. Şizofren grup düşkün (MMSE<=20, n=6) veya düşkün olmayan (MMSE>20, n=7) olarak sınıflandırılmıştı. Nükleus akkümbens ve hipotalamusun her ikisinden de elde edilen verilere göre, şizofren deneklerin düşkün grubu düşkün olmayan grubuna göre NA düzeylerinde anlamlı azalmalar göstermiştir.

Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar

Dave ve ark. (2001)'nın ratlarda yaptıkları bir çalışmada olanzapinin LC'yi aktive ettiği saptanmıştır (21). Bu çalışmada akut uygulamayı takiben, LC

hücreleri ateşlenme oranlarını artırmış, daha fazla diken ateşlenme oluşturmuş, öncelikle de hareketsiz hücreler ateşlenmeye başlamıştır (buna spontan olarak aktive olan hücre sayısındaki artış bir delildir). İlginç olan bir bulgu ise bu artışların (ateşlenme oranı artışı ve hücre sayısında artış) olanzapinin yüksek dozlarında (8 veya 16 mg/kg) düşmeye başlamasıdır. Yazarlar bu bulgunun bir artefakt olabileceğini, ancak yüksek dozlarda ilaca bağlı gelişen ilave farmakolojik etkilerin de bu düşmede rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir. İleri araştırmalar gerektirse de bu bulgular atipik antipsikotiklerin prefrontal korteksi LC'nin aktivasyonu ve prefrontal kortekse norepinefrin salınımı yoluyla etkilediğini göstermektedir. LC üzerine olan bu etkiler şizofren hastalarda negatif semptomların ve kognitif işlev bozukluklarının iyileşmesine katkıda bulunabilir; bunun yanında antipsikotiklerin uzun süreli kullanılması, onların insanlardaki etkinliğinin natürünü tam olarak anlamak açısından önemlidir.

Yine ratlarda yapılan başka bir çalışmada ise Nasif ve ark. (2000), kronik risperidon uygulamasının LC NAerjik nöronlarının aktivitesine olan etkilerini araştırmış ve aynı çalışmada prefrontal korteks NA bazal düzeyleri değerlendirilmiştir (22). Çalışmada kronik risperidon kullanımının LC NAerjik nöron aktivitesini artırdığı saptanmıştır. LC NAerjik nöronların ateşlenme oranları ise risperidonla tedavi edilen ratlarda ve kontrollerde aynı bulunmuştur. Risperidonla tedavi edilen ratlarda prefrontal korteks bazal NA düzeylerinde kontrollere göre anlamlı bir düşme gösterilmiştir. Sürekli risperidon uygulanmasını takiben PFC'de azalmış olan NA salınımı, kronik risperidon kullanımını sonrası LC nöronal aktivitesindeki artmanın sürdürülmesi ile açıklanabilir. Prefrontal korteksteki bu düşük NA düzeyleri, bazı negatif şizofreni semptomlarının azalmasına ve kognitif fonksiyonların düzelmesine katkıda bulunabilir.

Klozapinin LC hücrelerini aktive ettiği (23), hem klozapin hem de olanzapinin prefrontal korteksten NA salınımına neden olduğu (24,25) yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Prefrontal korteksi yoğun bir şekilde innerve eden LC'nin aktivasyonun, prefrontal korteks boyunca ß-adrenoseptör antagoniste-duyarlı c-Fos ekspresyonuna neden olduğu da gösterilmiştir (26).

Hayvan modellerinde kortikal NA düzeylerinin azalması, işleyen bellek ve öğrenmede bozulmalar ile birliktedir ve bu bozulmalar NA aktivitesini düzelten ilaçlarla geri döndürülebilir. Daha özel olarak, α-2 adrenerjik reseptör agonistleri, PFC'de lokalize 6-hidroksidopamin lezyonu olan genç maymunlarda gecikmiş cevap performansının düzelmesinde etkilidirler. Ayrıca, postmortem çalışmalarda şizofren hastaların frontal kortekslerinde

noradrenalinin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle α-2 reseptör agonistleri, şizofrenlerde PFC fonksiyonuna bağlı olan ödevlerde kognitif performansı düzeltecek ilaçlar olarak umut vaad etmektedirler (27).

Şizofreniyle ilişkili olarak, PFC'nin kognitif fonksiyonlarda önemli bir rolünün olduğu ve bu bölgenin DA ve NA içeren kateşolaminerjik inervasyondan oldukça zengin olduğu bilinmektedir (28).

Şizofreni semptomlarının etyolojisinde NA suçlanmış olup; klozapinin eşsiz klinik özelliklerinin, onun NAerjik sisteme olan potent etkileri ile ilişkili olduğuna inanılır (15). Noradrenerjik sistemin farmakolojik manüplasyonlarının ve bilhassa α-2 adrenerjik reseptör aktivitesinin şizofreniyle ilişkili kognitif işlev bozukluklarını tedavi etmede yararlı olması bu görüşü doğrular niteliktedir. Şizofren hastalarda 'seri öğrenme, vijilans, distraktibilite, görsel motor hünerler ve uzamsal işleyen belleği' içeren kognisyon alanları potent α-2 reseptör aktivitesine sahip ilaçlarla güçlendirilebilir.

Kognisyonda noradrenalinin rolü

Kognitif fonksiyonların yürütülmesinde NAerjik nörotransmisyonun rolünü anlamak, hayvan modellerinden elde edilen verilerle mümkün olmuştur (29,30). Merkezi NAerjik sistem iki farklı projeksiyona sahiptir: ventrolateral tegmental NAerjik hücrelerden orijin alan seks ve yeme-beslenme davranışlarıyla ilişkili olan projeksiyonlar, diğeri ise LC hücrelerinden orijin alan ve bazı kognitif fonksiyonlarla ilişkili olan projeksiyonlardır ve her ikisi için de projekte edecekleri sağlam bir PFC gereklidir (19). LC'nin yeni uyaranlarla aktive edildiği, daha sonra ise ödev-ilişkili davranışlara dikkatin odaklanmasıyla dağılan uyaranın etkisinin zayıfladığı varsayılmıştır (31). Yeni uyarana cevapta distraktibilitenin modülasyonuyla LC'nin işlevselliği, şizofren hastalarda ağır düzeyde bozulmuş kognitif işlevler olan yeni öğrenme, distraktibilite ve vijilans gibi uyaranların sunumu ile ilişkili farklı kognitif ödevleri etkileyebilir (32). Aynı zamanda, prefrontal kortikal alanlar LC'den projekte olmuş NAerjik terminallerden zengin olduğundan ve şizofreni ile ilişkili kognitif işlevleri içerdiğinden dolayı; PFC'deki NAerjik reseptörlerin disfonksiyonu şizofreninin kognitif işlev bozukluğuna anlamlı derecede katkıda bulunabilir.

Şizofren hastalara ait kognitif defisitlerin bir türü, LC NAerjik sistemi lezyonlu hayvanlarda oluşturulabilir. Bunlar 'dikkatin sürdürülmesi' ve 'dikkat kayması' defisitlerini içerir. İlaveten LC'si lezyonlu ratlarda, azalmış kortikal NA düzeyleriyle doğrudan ilişkili olan 'öğrenmenin bozulması' gösterilmiştir (33,34).

Pek çok çalışma PFC'ye DAerjik girdilerin anlamı üzerine odaklanmışsa da, LC'den PFC'ye NAerjik girdiler de önemli bir etkiye sahiptirler (35). İlaveten, bu projeksiyon iki taraflı olabilir, öyleki PFC yalnızca LC'ye kortikal aferentleri sağlayabilir. Bundan dolayı da PFC disfonksiyonu LC'nin regülasyonunu bozabilir. Bu görüş LC'nin ateşlenme inhibisyonunu ortadan kaldıran PFC lezyonlarının oluşturulduğu rodent çalışmalarından doğrudan elde edilen bir delille desteklenmiştir (36). Bu nedenle, şizofren hastalar PFC disfonksiyonuyla ilişkili kognitif bozulmalara ilaveten, LC disregülasyonuyla ilgili kognitif disfonksiyonu da yaşayabilirler.

α-2 reseptör aktivitesi, PFC'deki NAerjik nörotransmisyonun en önemli mekanizması olabilir. Ratlarda frontal korteks ve hipokampüste NA salınımının regülasyonunu değerlendirme için yapılan in vivo mikrodiyaliz deneylerinde, NA regülasyonunun temel mekanizmasının; hipokampüste NA gerialımı, frontal kortekste ise α-2 reseptör aktivasyonu olduğu gösterilmiştir (37). İlaveten, yüksek dansitede α-2 reseptörler PFC ana sulkus bölgesinde de gözlenmiştir. Bundan dolayı insan olmayan primatlarda kognisyona ilişkin NAerjik sistemlerin farmakolojik çalışmalarında α-2 reseptör için selektif ilaçlar kullanılmıştır. α-2 agonisti antihipertansif etkili bir ilaç olan klonidin, bu amaçla kullanılan ilaçlardandır.

Hayvan modelleri bize, NAerjik güçlendirme tedavisi alan şizofren hastalar için kognitif güçlendirme stratejileri ile ilgili bilgiyi sağlarlar. Bu çalışmalardan elde edilen "şizofrenide özellikle frontal kortekste kognitif fonksiyonlar ile merkezi NAerjik fonksiyonun ilişkili olduğu" bilgisi, şizofren hastaların kognitif performansını güçlendirmede NAerjik bir tedavi yaklaşımıyla desteklenmelidir. Gerçekten şizofreni semptomlarının fizyopatolojisinde NA disregülasyonunu içeren hipotezler, ilk defa şizofreninin "anhedonya ve dürtü kaybına yol açan merkezi NAerjik yolakların progresif olarak bozulması" nedeniyle oluştuğu fikrini ortaya atan Stein ve Wise (1971)'dan beri ortalıkta dolaşmaktadır (38). Sonrasında ise giderek artan sayıdaki çalışmada şizofrenide NAerjik sistemlerin farklı yönlerinde anormal bulgular bildirilmiştir.

PFC'lerinde lezyonları olan maymunlardaki 'işleyen belleği' düzeltmede α-2 agonistlerinin yeteneği, PFC disfonksiyonlu ve onunla ilişkili kognitif bozulmalara sahip psikiyatrik bozuklukların farmakolojik tedavisini araştırmada büyük önem arzeder. PFC disfonksiyonu semptomları şizofreniye ilaveten Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Korsakof Sendromu'nu içeren birkaç psikiyatrik bozukluğa da eşlik etmektedir. Bu klinik popülasyonlarda α-2 agonisti ilaç çalışmaları, bu ilaçların hayvanlarda olduğu

kadar insanlarda da PFC-aracılıklı kognitif fonksiyonları düzeltebildiğini göstermiştir. Örneğin, klonidin Korsakof sendromlu hastalarda 'verbal akıcılık' ve 'Stroop testi' gibi PFC-aracılıklı kognitif ödevleri düzeltir. Klonidinin verbal akıcılık test performansına faydalı etkilerine aracılık eden PFC mekanizmasına bir destek de Moffoot ve ark. (1994)'nın SPECT görüntüleme ile yaptıkları bir çalışmada, düzelmiş performansın artmış frontal kortikal fonksiyonla korele olduğunun gösterilmesidir (39). Şizofren hastalarda bu bulguların araştırılmasında ise Fields ve ark. (1988) klonidinin, hastaların PFC ile kısmen ilgili 'Trail B' testindeki performanslarını anlamlı düzeyde düzelttiğini gösterdiler (40). İlaveten, 'öğrenme' ve 'gecikmiş hatırlama' testlerine şizofren hastaların performansı klonidinle anlamlı düzeyde düzelmişti.

Postmortem çalışmalar

BOS, plazma ve idrar örneklerinden sonra postmortem olarak tespit edilen beyin NA düzeylerinden bahsedelim. NA, beyin sapında iki grup nöronda toplanmıştır. Bunlardan dorsal NAerjik sistem; LC'dan köken alıp medulla spinalis, serebellum, mezensefalon, serebral korteks, talamus, hipotalamus, hipokampus ve olfaktor bulbusa projekte olur. Bunlara göre daha az bilinen ikinci grup nöron ise lateral ventral sistem adıyla anılır ve amigdal ile septumun inervasyonundan sorumludur. NAerjik nöronların köken aldığı merkezler çok küçük yapılar olduğundan, yapılan çalışmalar daha çok bunların projekte olduğu merkezlerle ilgili olmuştur. NAerjik nöronların projekte olduğu merkezler asıl olarak şu ana bölgelerdir: limbik sistem, bazal gangliyonlar, serebral korteks, talamus, serebellum ve beyin sapı.

Limbik yapılar üzerinde yapılan çalışmalarda, genellikle paranoid hastaların belli bölgelerde NAerjik artışlar gösterdiği saptanmıştır. Bir çalışmada, kronik paranoid ve ayrışmamış tip şizofren hastalar nükleus akkümbenste NA ve MHPG'de bir artış göstermişlerdir. Bir başka çalışmada da az sayıda paranoid hastanın nükleus akkümbens, ventral septum, mamiller cisim ve stria terminalisin "bed"nükleusunda NA düzeyinde artış gösterdiği bulunmuştur. Bunlara karşı olan negatif sonuçlu çalışmalar da vardır. Diğer taraftan farklı çalışmalardaki NA konsantrasyon düzeyleri de birbirini tutmamaktadır. Her çalışmanın düzeyi farklıdır. Bunun en önemli nedeni de şüphesiz beyinde, nükleus akkümbens bölgesinin diseksiyon farklılığıdır. Öte yandan, limbik bölgelerdeki NA ya da MHPG artışları aslında bir turnover artışına bağlı değildir. Çünkü NA/MHPG oranı sabittir.

Şizofren hastaların postmortem olarak beyinlerinde tespit edilen NA ve MHPG

artışı neye bağlanabilir? Bu artış muhtemelen NA sentez ve yıkımında görevli enzimlerin aktivitesi ile bağlantılıdır. Ancak enzimlerle ilgili yapılan çalışmalar, bu çıkarsamayı pek doğrular nitelikte değildir. Özet olarak bu çalışmalarda; olfaktor sahadaki tirozin hidroksilaz (TH) aktivitesinde azalma, diensefalondaki kateşolamin - O - metil transferaz (COMT) aktivitesinde azalma, diensefalon ve hipokampüste dopamin ß-hidroksilaz (DBH) aktivitesinde azalma ve hipokampüste mono amin oksidaz (MAO) aktivitesinde artma tespit edilmiştir. Anılan bu enzimlerin aktivite değişikliği NA ve MHPG düzeylerindeki artıştan sorumludur.

Bazal gangliyonlar ve diğer beyin bölgeleri

Bazal gangliyonlarda şizofren hastalarda NA çalışmaları ile ilgili 4 ayrı tip bulgu söz konusudur: a) Putamende artmış NAerjik aktivite, b) Putamen ve nükleus kaudatusta artmış TH aktivitesi, c) Eksternal globus pallidusta azalmış DOPA dekarboksilaz (DDC) aktivitesi ve d) Globus pallidusta artmış MAO-B enzim aktivitesi (10). Ancak bu bulgular henüz teyit edilememiştir.

Korteks, serebellum ve talamusta NA metabolizması ile ilgili olabilecek, yalnızca MAO-B aktivitesi çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalarda her üç bölgede de MAO-B aktivitesi azalmış, artmış ve aynı kalmış bulan üç çalışma vardır. Beyin sapı, NA deposu olarak bilinen LC'yi barındırdığı için daha fazla çalışılmıştır. Alınan sonuçlar şöyledir: a) Paranoid şizofrenlerin mezensefalonunda artmış NA konsantrasyonu, b) Kronik undiferansiye şizofrenlerin pons ve medullasında azalmış DBH aktivitesi, c) Bütün şizofren hastaların pons bölgesinde artmış MAO-B aktivitesi.

Özet olarak postmortem bulguların ışığında, limbik bölgelerde artmış NA ve MHPG konsantrasyonlarının, şizofren hastalar için en tutarlı ve dikkat çekici sonuç olduğu söylenebilir.

Kateşolamin enzim ve metabalitleriyle ilgili BOS ve plazma çalışmaları

Kateşolamin metabolizmasında yer alan enzimler, NA miktarında artışa ve dolayısıyla psikotik bir tabloya neden olabilirler. Öte yandan bu enzimlerdeki aktivite artışı her zaman belli bir nöronal aktivite artışı ile beraberdir.

Dopamin ß hidroksilaz, dopaminden noradrenaline dönüşümü sağlayan enzimdir. NA ile birlikte sinir sonlarından salınır. Nöronal aktivite artışı, dokuda DBH aktivitesini yükseltir. Şizofren hastalarda yapılan az sayıdaki

çalışmada plazma DBH aktivitesinin artma ya da azalma gösterdiği bulunmuştur. Fakat pek çok çalışmada DBH aktivitesinin değişmediği gösterilmiştir. Ancak hastalarda beyin atrofisi, nöroleptik kullanımı ve demans varsa, bu durumda DBH düzeylerinde değişiklik beklenmelidir.

BOS DBH düzeyleri, beyin NA aktivitesini yansıtmakta plazmadan daha etkilidir. İki çalışmada BOS DBH düzeylerinin, iyi prognoz gösteren hastalarda düşük olduğu görülmüştür. Buna karşılık bir çalışmada beyin atrofisi gösteren şizofrenlerde BOS DBH düzeyleri düşük bulunmuştur. Beyin atrofisinin şizofrenide kötü prognoza işaret ettiği düşünülürse, son çalışmanın ilk ikisine ters olduğu görülecektir.

Kateşolamin - O - metil transferaz ile ilgili ilk çalışmalarda, eritrosit COMT aktivitesi değerlendirilmiş ve düşük, yüksek ya da normal aktiviteli COMT düzeyleri bulunmuştur. Daha yeni bir çalışmada ise eritrositlerdeki COMT düzeyinin, şizofrenlerin kendileri ve ailelerinde değişmediği gösterilmiştir (41).

MAO enzimi ile ilgili çalışmalar nisbeten daha fazladır. Daha önce de belirtildiği gibi MAO-B, kateşolaminerjik hücrelerin mitokondrileriyle trombositlerinde, MAO-A ise fibroblastlar ve plazmada bulunur.

Şizofren hastalarda trombosit MAO aktivitesini düşük gösteren çalışmalar mevcuttur. Hatta bunların bazılarında, düşük trombosit MAO aktivitesinin şizofreniye duyarlılığın artışında genetik bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir. İki uçlu duygulanım bozuklukları ile alkolizmde de düşük MAO aktivitesi gösterilmiştir.

Nöroleptiklerin MAO aktivitesini azaltıcı etkileri anlaşıldıktan sonra, şizofrenlerdeki düşük MAO aktivitesinin gerçekte ilaca bağlı bir etki olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Bugün için halen düşük trombosit MAO aktivitesinin şizofreniye duyarlılıkta genetik bir belirleyici olduğunu düşünenler vardır. Ancak postmortem çalışmalar bu sonucu doğrular nitelikte değildir. MAO-B enzimi ölümle birlikte hemen dokudan kaybolan bir enzim değildir. Yani eğer şizofrenide düşük MAO aktivitesi söz konusu ise, bunun ölümden hemen sonra da kendini göstermesi gerekirdi. Çünkü trombositlerde MAO enzimi postmortem inceleme anına kadar bozulmadan kalıyor ve eğer varsa bir eksiklik kendini gösteriyor olmalıdır. Bu nokta dikkate alındığında, bugün için trombosit MAO-B aktivitesinin şizofreni için belirleyici olamayacağını düşünebiliriz.

MHPG, noradrenalinin bir son ürünüdür. Plazma ve BOS'ta MHPG ölçümü, merkezi NAerjik aktivite için bir fikir verebilir. NAerjik nöronların elektriksel olarak uyarılması MHPG artışına neden olmaktadır. Eğer bu artışlar kortekste ise, LC'dan kortekse gelen lifler kesildiğinde, elektriksel uyarma yapılsa bile kortekste MHPG artışı sağlanamayacaktır. Dolayısıyla MHPG'nin NAerjik aktiviteyi yansıtmakta önemli bir belirleyici olduğunu düşünmek yanlış olmaz.

Başlangıçta, idrar MHPG'sinin daha çok periferal aktiviteyi yansıttığı düşünülmüştü. Çünkü, periferde MHPG'nin vanil mandelik asit (VMA)'e dönüşemediği ve doğrudan idrara çıktığı ifade edilmiştir. Ancak 1980'li yıllarda bunun geçersizliği kanıtlanmıştır. Yani periferal noradrenalinin son ürünü tek başına MHPG değildir. Çünkü periferik MHPG, VMA ve diğer son ürünlere de dönüşür. Bu, beyin kökenli MHPG oranının idrarda yükselmesi anlamına gelir; çünkü diğer son ürünlere dönüşüm nedeniyle, oransal olarak periferik MHPG'nin, merkezi MHPG'ye karşı plazma seviyesi azalır.

İdrar MHPG'si ile ilgili çalışmalar daha çok afektif hastalarda yapılagelmiştir. Bu çalışmaların sonunda da "NA azalmalı depresyon grubu" tarif edilmiştir. Şizofren hastalarda da idrar MHPG'ünde bazı değişiklikler tespit edilmekle beraber, bunlar; işin içine çok değişken girmesi nedeniyle, şizofreniye özgü olarak kabul edilmemişlerdir. Çünkü artan yaş ile birlikte idrarda MHPG ekskresyonu artmaktadır. Cinsiyet, diyet, stres, günlük ve yıllık ritim değişiklikleri MHPG ekskresyonunu değiştirmektedir. Öte yandan nöroleptikler MHPG düzeylerini düşürmektedirler.

BOS ve plazmada yapılan MHPG tayinleri ile görülmüştür ki şizofren ve kontrol grupları arasında bir farklılık yoktur. Yalnız bu çalışmalarda şizofren hastaları alt gruplara ayırarak incelemek mümkün olmamıştır.

Şizofrenide noradrenerjik reseptörler

Psikiyatrik hastalıklarda, biyolojik belirleyicileri tayin etmek için yapılan çalışmalarda, hastaları homojen gruplar halinde ayırmak uygundur. Örneğin klinik olarak şizofreni, az çok homojen bir grubu oluşturmaktadır. Ama biyokimyasal olarak şizofreni, homojen bir grup oluşturamamaktadır. Bunun yerine hem paranoid şizofreniyi, hem de hezeyanlı bozukluğu içine alan grup belki daha homojendir. Nitekim şizofreninin paranoid alt grubu, daha önce de bahsedildiği gibi, NA ile ilgili çalışmalarda daha tutarlı sonuçlar vermektedir. Paranoid şizofrenide artmış NA düzeyi, muhtemelen NA sentezi üzerindeki inhibitör kontrolün ortadan kalkması ya da duyarsızlaşması ile ilgilidir.

Bilindiği gibi bu inhibisyon presinaptik, sondaki otoreseptörler tarafından sağlanır. Adrenerjik nöronlarda bu reseptörler α-2 tipindedir. Paranoid şizofrenide α-2 reseptör duyarlılığının azalması, noradrenalinin kendi otoregülasyonunu gerçekleştirememesine neden olmaktadır.

α-2 reseptörlerinin fonksiyonlarını irdelemek için iki yol vardır. İlki, klonidin gibi bir agonist ya da yohimbin gibi bir antagonist verildikten sonra periferde MHPG ya da büyüme hormonundaki değişiklikleri görmektir. İkincisi ise nöron ya da trombosit ve lenfositlerdeki reseptörlerde özgün radyoaktif işaretli maddelerle yapılan bağlanma çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda, şizofren hastalarda α-2 adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak MHPG düzeyi tespitine dayanan çalışmalar dikkatli yorumlanmalıdır. Çünkü plazma MHPG değerleri daha çok periferik α-2 reseptörleri hakkında bilgi vermektedir. İn vitro yapılan çalışmalar, NA ve adrenaline karşı trombositlerdeki α-2 reseptörleri hakkında dolaylı olarak bilgi verir.

Bağlanma çalışmalarından alınan sonuçlar ise genellikle birbirini tutmamaktadır. Çok sayıda bağlanma çalışması vardır. Sonuçlar uyumsuzdur. Dihidroergokriptin ile yapılan bir çalışmada α-2 reseptörlerinin sayısında artış, yohimbin ile yapılanda ise aynı reseptörlerde azalma, klonidin ile yapılanda ise ne artma ne de azalma tespit edilmiştir.

Bu sonuçlardan sonra genel olarak görünen; şizofren hastaların bir kısmında da olsa, NA hiperaktivasyonunun ve buna primer mi yoksa sekonder mi olduğu pek belli olmayan α-2 reseptör duyarlılığındaki azalmanın varlığıdır.

Bir başka nokta da hastalarda adenilat siklaz-cAMP sistemindeki bozulmadır. Belki de NAerjik hiperaktivasyonun bile nedeni bu olabilir. Çünkü bu ikinci haberci sistemindeki bozukluk protein fosforilasyonunu doğrudan etkiler; bu da nörotransmiter sentez ve sekresyonunu etkiler. Bu bulguların bir hipotez halini alabilmesi ancak daha homojen hasta grupları ile çalışılması sayesinde mümkün olacaktır. NAerjik hiperaktivasyon teorisi ileride (eğer olursa) muhtemelen paranoid hastalar için ortaya atılabilecektir.

Kaynaklar

1. Blows WT. Pharmacology update: Neurotransmitters of the brain: Serotonin noradrenaline (Norepinephrine), and dopamine. Journal of Neuroscience Nursing 2000; 32:234-238
2. van Kammen DP. The biochemical basis of relapse and drug response in schizophrenia: review and hypothesis. Psychol Med 1991;21:881-895
3. Pickar D, Litman RE, Konicki PE, Wolkowitz OM, Breier A. Neurochemical and neural mechanisms of positive and negative symptoms in schizophrenia. Mod Probl Pharmacopsychiatry 1990;24:124-151
4. van Kammen DP, Peters J, Yao J, van Kammen WB, Neylan T, Shaw D, Linnoila M. Norepinephrine in acute exacerbations of chronic schizophrenia. Negative symptoms revisited. Arch Gen Psychiatry 1990;47:161-168
5. Farley IJ, Price KS, McCullough E, Deck JH, Hordynski W, Hornykiewicz O. Norepinephrine in chronic paranoid schizophrenia: above-normal levels in limbic forebrain. Science 1978;200:456-458
6. Kleinman JE, Weinberger DR, Rogol AD, Bigelow LB, Klein ST, Gillin JC, Wyatt RJ.Plasma prolactin concentrations and psychopathology in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1982;39:655-657
7. Kaplan HI, Sadock BJ(Eds.). Comprehensive Textbook of Psychiatry. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995
8. Hemmings G, Hemmings WD(Eds.). The Biological Basis of Schizophrenia. Baltimore, MD: University Park Press, 1978
9. John S, Mahableshwarkar A. Non-Neuroleptic Pharmacotherapy of Schizophrenia. The Jefferson Journal of Psychiatry 1995;7:22-31
10. Lake CR, Kleinman JE, Kafka MS ve ark. Norepinephrine metabolism in schizophrenia içinde Handbook of schizoprenia, Vol. 2 Neurochemistry and Neuropharmacology of Schizophrenia Henn, DeLisi (edr), Elsevier, Amsterdam, 1987:227-249
11. Jeste DV, Doongaji DR, Linnoila M. Elevated cerebrospinal fluid noradrenaline in tardive dyskinesia. Br J Psychiatry 1984;144:177-180
12. Sternberg DE, van Kammen DP, Lake CR, Ballenger JC, Marder SR, Bunney WE Jr. The effect of pimozide on CSF norepinephrine in schizophrenia. Am J Psychiatry 1981;138:1045-1050
13. Klimek V, Rajkowska G, Luker SN, Dilley G, Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier CA, Ordway GA. Brain noradrenergic receptors in major depression and schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1999;21:69-81
14. See RE, Fido AA, Maurice M, Ibrahim MM, Salama GM. Risperidone-induced increase of plasma norepinephrine is not correlated with symptom improvement in chronic schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;45:1653-1656
15. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapaport MH. Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine. Arch Gen Psychiatry 1992;49:345–353
16. Elman I, Goldstein DS, Green AI, Eisenhofer G, Folio CJ, Holmes CS, Pickar D, Breier A. Effects of risperidone on the peripheral noradrenegic system in patients with schizophrenia: a comparison with clozapine and placebo. Neuropsychopharmacology 2002;27:293-300

17. Elman I, Goldstein DS, Eisenhofer G, Folio J, Malhotra AK, Adler CM, Pickar D, Breier A. Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. Neuropsychopharmacology 1999; 20:29-34
18. van Kammen DP, Peters J, van Kammen WB, Nugent A, Goetz KL, Yao J, Linnoila M. CSF norepinephrine in schizophrenia is elevated prior to relapse after haloperidol withdrawal. Biol Psychiatry 1989;26:176–188
19. Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS. Alpha-2 adrenergic mechanisms in prefromtal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. Science 1985;230:1273–1276
20. Bridge TP, Kleinman JE, Karoum F, Wyatt RJ. Postmortem central catecholamines and ante mortem cognitive impairment in elderly schizophrenics and controls. Biol Psychiatry 1985;14: 57–61
21. Dawe GS, Huff KD, Vandergriff JL, Sharp T, O'Neill MJ, Rasmussen K. Olanzapine activates the rat locus coeruleus: in vivo electrophysiology and c-Fos immunoreactivity. Biol Psychiatry 2001;50:510-520
22. Nasif FJ, Cuadra GR, Ramirez OA.Effects of chronic risperidone on central noradrenergic transmission. Eur J Pharmacol 2000;394:67-73
23. Ramirez OA, Wang RY Locus coeruleus norepinephrine-containing neurons: Effects produced by acute and subchronic treatment with antipsychotic drugs and amphetamine. Brain Res 1986; 362: 165–170
24. Li XM, Perry KW, Wong DT, Bymaster FP. Olanzapine increases in vivo dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. Psychopharmacology (Berl) 1998;136:153–161
25. Westerink BH, de Boer P, de Vries JB, Kruse CG, Long SK.Antipsychotic drugs induce similar effects on the release of dopamine and noradrenaline in the medial prefrontal cortex of the rat brain. Eur J Pharmacol 1998;361:27–33
26. Stone EA, Zhang Y. Adrenoceptor antagonists block c-fos response to stress in the mouse brain. Brain Res 1995;694:279–286
27. Friedman JI, Temporini H, Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;45:1-16
28. Lewis DA. The catecholaminergic innervation of primate prefrontal cortex. J Neural Transm Suppl 1992;36:179–200
29. Leslie FM, Loughlin SE, Sternberg DB, McGaugh JL, Young I, Zornetzer SF. Noradrenergic changes and memory loss in aged mice. Brain Res 1985;359: 292–299
30. Carli M, Robbins TW, Evenden JL, Everitt BJ. Effects of lesions to ascending noradrenergic neurons on performance of a 5-choice serial reaction task in rats. Implications for theories of dorsal noradrenergic bundle functions based on selective attention and arousal. Behav Brain Res 1983;9:361–380
31. Coull JT. Pharmacological manipulations of the alpha 2-noradrenergic system. Effects on cognition. Drugs Aging 1994;5:116–126
32. Harvey P, Keefe R. Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. CNS Spectrums 1997;2: 41–55
33. Cole BJ, Robbins TW. Forebrain norepinephrine: Role in controlled information processing in the rat. Neuropsychopharmacology 1992;7:129–141
34. Devauges V, Sara SJ. Activation of the noradrenergic system facilitates an attention shift in the rat. Behav Brain Res 1990;39:19–29

35. Arnsten AFT, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha-2 noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive function. Arch Gen Psychiatry 1996;53: 448–455
36. Sara SJ, Herve-Minvielle A. Inhibitory influence of frontal cortex on locus coeruleus. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 6032–6036
37. Thomas TN, Nutt DJ, Holman RB. Effects of acute and chronic electroconvulsive shock on noradrenaline release in the rat hippocampus and frontal cortex. Br J Pharmacol 1992;106: 430–434
38. Stein L, Wise CD. Possible etiology of schizophrenia: Progressive damage to the noradrenergic reward system by 5-hydroxydopamine. Science 1971;171:1032–1036
39. Moffoot A, O'Carroll RE, Murray C, Dougall N, Ebmeier K, Goodwin GM. Clonidine infusion increases uptake of 99mTc-exametazime in anterior cingulate cortex in Korsakoff's psychosis. Psychol Med 1994;24:53–61
40. Fields RB, Van Kammen DP, Peters JL, Rosen J, Van Kammen WB, Nugent A, Stipetic M, Linnoila M. Clonidine improves memory function in schizophrenia independently from changes in psychosis: Preliminary findings. Schizophr Res 1988;1: 417–423
41. Baron M, Gruen R, Levitt M, Hunter C, Asnis L. Erythrocyte catechol O-methyltransferase activity in schizophrenia: analysis of family data. Am J Psychiatry 1984;141:29-32

Bölüm 16

SEROTONERJİK DİSFONKSİYON

Doç. Dr. Servet EBRİNÇ, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Son yıllarda biyolojik psikiyatrinin en fazla ilgi toplayan konusu serotonindir. Serotoninin önceleri daha çok depresyonla bağlantısı kurulmuşken, şizofreniyle ilgisini araştıran çalışmalar zamanla artmıştır. Triptofan amino asitinin derivesi olan serotonin (5-hidroksitriptamin: 5HT)'in merkezi sinir sistemi (MSS)'nde inhibitör fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir. Serotonerjik nöronların aksonları beynin her bölgesinde bulunmasına rağmen, gövdeleri alt orta beyindeki Rafe (raphe) çekirdeklerinde ve üst ponsta lokalize olmuştur.

Genelde serotonerjik reseptörlerin aktivasyonu hayvan davranışlarında baskılanma ile kendini gösterirken, diğer taraftan serotonerjik mekanizmaların inaktivasyonu bazı davranışlarda artma ile karşımıza çıkmaktadır. Serotonerjik nöronlar lokalize oldukları ortabeyinden MSS'nin her bölümüne, sıklıkla da diğer nörotransmiterlerin nöronal cevaplarını modüle eden projeksiyonlar gönderirler. Bu geniş projeksiyon ağının bir sonucu olarak serotonin, canlılık ve diğer davranışların regülasyonunda anahtar bir rol oynar. serotonin ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilginç ilişki, serotoninin periferik etkilerini inhibe eden psilosibin ve lizerjik asit dietilamid (LSD) gibi halüsinojenlerin gözlemleriyle desteklenmiştir. Bu veriler, insan beyninin serotonin aktivitesinin psikiyatrik bozukluklarla değişebileceği hipotezinin gelişmesine neden olmuştur (1).

Serotonin şizofrenide bozulmuş olan bir çok davranış ve somatik işleve karışmaktadır: kognisyon, kapsayan bellek, algı ve dikkat, duyusal girdi, mood, agresyon, seksüel dürtü, iştah, enerji düzeyi, ağrı hassasiyeti, endokrin işlevler ve uyku. Bu fonksiyonların pek çoğunun şizofreninin çekirdek anomalilerini oluşturan negatif ve pozitif semptomların etyolojisi ile açıkça ilgisi vardır. Serotonerjik sistemin karmaşıklığı ve farklılığı ile serotoninin pek çok nörotransmiterle yaygın etkileşimi; tüm bu davranışları modüle etmede serotonine fizyolojik bir ortam sağlar (2).

Şizofrenide serotonin hipotezi

Şizofreninin serotonin hipotezi, çok daha iyi bilinen dopaminerjik hipotezden zaman olarak daha önce gelir. 1953'te serotonin reseptörüne afinitesi olan ve

yapısal olarak ona benzeyen LSD'nin halüsinojenik olduğunun gösterilmesiyle, şizofreni fizyopatolojisinde serotoninin rolü gündeme gelmeye başlamıştır. Daha sonra etkin antipsikotik ilaçların gelişimi ile serotonin, şizofreni fizyopatolojisindeki yerini dopamin (DA) sistemine bırakır. Son yıllarda atipik bir antipsikotik olan klozapinin başarısı ile serotoninin şizofrenideki rolüne olan ilgi yeniden canlanmaya başlar (3).

Şizofrenide serotonin konusunda ilk araştırmayı yapan Gaddum (4) LSD ve beyindeki serotonin reseptör antagonistlerinin psikomimetik etkilerini çalışmış olup, Wooley ve Shaw (5) bu çalışmaları daha da geliştirmiştir. Bu araştırmacılar serotonerjik aktivitenin şizofrenide azaldığını ileri sürmüşlerdir. Bu hipotezle ilgili ana sorunlardan biri LSD'nin primer etkisinin, şizofrenide en yaygın algı bozukluğu olan işitsel halüsinasyonları değil de nisbeten daha nadir olan görsel halüsinasyonları üretmesiydi (6). Ayrıca paranoid hezeyanlar, düşünce dezorganizasyonu, işleyen bellek, semantik bellek ve yönetsel işlevlerdeki bozukluklar gibi şizofreninin tipik özelliği olan geniş çaplı kognitif bozulmalar LSD intoksikasyonu esnasında genellikle yoktur. LSD hipotezinin başka bir problemi, pek çok serotonin reseptöründe antagonist olmaktan ziyade tam ya da kısmi bir agonist olmasıdır (7). Metisergid, siproheptadin, ritanserin ve MDL 100907 gibi serotonin antagonistleri psikomimetik değildir ve muhtemelen psikozun özel yönlerine faydalı etkileri olabilir. Ayrıca klozapin, risperidon, olanzapin, sertindol ve ziprasidon gibi atipik antipsikotikler serotonin reseptörlerinin birçoğunda antagonisttirler ve selektif DA reseptör antagonistleri üzerine bazı avantajlara sahiptirler.

Şizofreninin etyolojisinde önemli olabilecek "psikomimetik özellikli endojen metillenmiş indolaminlerin (örn. N, N-dimetiltriptaminler) üretimi" önerisi, "serotonin eksikliği" hipotezinin yerini almıştır. Bununla beraber, şizofren hastaların ve normal kontrollerin idrar ve plazmalarındaki metillenmiş indolaminlerin ve onların metabolitlerinin düzeyleri ile beyindeki bu bileşik tipini sentezleyen N-metil-transferaz enziminin miktarlarında tutarlı farklılıklar olmadığı bulunmuştur (2).

"Serotonin eksikliği" hipotezine gösterilen ilginin aşağıya çekilmesi, 1960'lı yıllarda başlayan "şizofrenide serotoninin rolününün sınırlı olduğu" görüşünün baskın olduğu yaklaşık 25 yıllık bir periyod boyunca devam etmiştir. Spesifik serotonin reseptör tiplerinin beyindeki yoğunluğuna yönelik biyokimyasal çalışmalar, özellikle de şizofrenide serotonerjik disfonksiyon hipotezini destekleyen dikkat çekici bulgular üretmiştir. Bununla beraber, serotonin prekürsörleri, agonistleri ve spesifik olmayan antagonistleriyle yapılan klinik

denemeler göreceli olarak psikozun azalmasına veya artmasına neden olan DA agonist ve antagonistleriyle yapılan gözlemlerle karşılaştırılabilir düzeyde kanıtları olmayan ve genellikle hayal kırıklığına uğratıcı girişimlerdi. Serotoninin şizofrenideki rolünü yeniden canlandıran büyük buluş, değişik sayıda serotonin reseptör alttipinin tanımlanması ve bunların pek çok nörotransmitere ve davranış üzerine yaygın etkilerinin saptanmasıydı. Örneğin klozapinin tipik nöroleptiklere göre daha az yan etkilerle, şizofreni semptomlarını düzeltmedeki fevkalade yeteneğinden en azından bir kısmının 5-HT_{2A} reseptörlerini bloke etme yeteneğine bağlı olduğu gösterilmiştir (8).

Serotonerjik hipotez, dopaminerjik hipoteze alternatif olmaktan ziyade; bir tamamlayıcı olarak görülebilir, zira bu sistemler anatomik ve işlevsel olarak birbirleriyle ilişkilidirler. Bazı yazarlar, atipik antipsikotiklerin eşsiz etkilerinin en azından bir kısmının onların serotonin-dopamin antagonistliğini içeren dual etkili olmalarından ve iki sistemin arasındaki etkileşimi kullanmalarından kaynaklandığını ileri sürerler (9). Şizofrenideki rolü ve önemi bilinmesine rağmen, 5-HT_2 reseptöründeki bozukluğun doğasını anlamak ve yaşayan şizofrenlerin beyinlerindeki yoğunluğunu ölçmek, PET çalışmalarının devreye girmesine kadar mümkün olmamıştır. Konu ile ilgili önceki bilgiler daha çok postmortem beyin dokusu ve trombosit membranlarındaki serotonin reseptör çalışmalarından elde edilmiştir (10). Trombositlerdeki serotonin sistemi, beyindeki serotonin sistemi ile gelişimsel olarak ilişkilidir, fakat kesin ilişki ve bundan dolayı da hastalık durumlarıyla korelasyonu tamamıyla anlaşılamamıştır. Son yıllarda yaşayan şizofren hastaların beyinlerinde, PET teknikleri ile 5-HT_2 reseptör yoğunluğu ölçülebilir hale gelmiştir. Yine bu teknik ile ilaç kullanan ve kullanmayan şizofrenlerin beyinlerindeki sonuçlar da karşılaştırılabilmiştir (3).

Şizofrenide serotonin hipotezini değerlendirme testleri

Şizofreninin orijinal DA hipotezi üç tip bulgu ile desteklenmiştir. İlki, tüm nöroleptikler DA D_2 reseptör antagonisti olarak etkilidirler. İkincisi, beynin dopaminerjik işleyişindeki işlevsel değişmeler şizofrenide mevcuttur. Üçüncüsü, beynin dopaminerjik aktivitesini artıran ilaçlar hem normal bireylerde psikoza neden olabilirler, hem de şizofrenide semptomları alevlendirebilirler.

Şizofreninin serotonin hipotezini test etmenin temeli ise, serotonerjik ilaçların şizofreninin kognitif disfonksiyonunu ve psikopatolojisini (bozukluğun bu komponentlerini ya alevlendirmek ya da hafifletmek) etkileyip etkilemediğinin

saptanmasıdır. Bununla beraber, ilaç etkileri kendi başına şizofreninin etyolojisini kapsayan nihai temeli sağlayamazlar. Serotonerjik nörotransmisyondaki değişmeler aynı zamanda gösterilebilir olmalıdır (örn, ilaç tedavisi nedenli olmayan reseptör değişmeleri). Antipsikotik ilaç etkisi için 5-HT_{2A} reseptör antagonistlerini içeren çok sayıda potent antipsikotik ajan şizofrenili hastalarda değerlendirilmiştir. İlaveten, direkt ya da indirekt serotonin agonistleri [fenfluramin, 5-hidroksitriptofan (5-HTTP), mCPP ve triptofan] bazen şizofreni semptomlarını alevlendirmektedirler (11,12). Son olarak, pek çok şizofreni çalışmasında; i. Post-mortem beyin örneklerinde serotonin ve onun metaboliti 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) yoğunluğu ve 5-HT_{1A} veya 5-HT_{2A} reseptör dansitesi olarak ölçülen serotonerjik nörotransmisyon, ii. Serotonerjik ilaçlara hormonal ve davranışsal cevaplar ve iii. Kanda ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda serotonin ve onun metabolitlerinin düzeylerindeki değişmeleri gösterilmiştir (2).

Serotonin reseptörleri

İlk kez 1986'da Bradley, serotoninin üç ana reseptör tipinin bulunduğunu bildirmiştir (13). Bunlar 5-HT_1, 5-HT_2 ve 5-HT_3 reseptörleridir. Daha sonra bulunanlarla beraber bugün, 1'den 7'ye kadar numaralandırılan 7 ana alt tipte toplam 14 serotonin reseptörü tanımlanmıştır (14). 5-HT_1 (5-HT_{1A}'dan 5-HT_{1F}'ye kadar) sekonder haberci c-AMP'nin aktivatörüdür. 5-HT_{1A} sınıfı hem sinir hücresi somasında bir otoreseptör, hem de adenil siklaz aktivitesini azaltan postsinaptik bir membran reseptörüdür. 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptörleri postsinaptik oldukları kadar, presinaptik membranda da otoreseptörleri olabilir ve adenil siklaz üzerine aynı inhibitör işleve sahiptirler. 5-HT_{1C} ve 5-HT_2'lerin tüm alttipleri fosfolipaz $_C$ üzerinden çalışırlar. 5-HT_{2A}, $_B$ ve $_C$ alttipleri postsinaptik reseptörlerdir ve ikincil habercilerin aktivatörleridir. 5-HT_3 sınıfı, aktivasyonu ile kalsiyum iyon kanallarını açan postsinaptik bir reseptördür. 5-HT_4, 5-HT_6 ve 5-HT_7 sınıflarının tümü hücresel enzimlerin uyarılmasına neden olan c-AMP'yi aktive eden reseptörlerdir. 5-HT_5 (5-HT_{5A} ve $_C$) sınıfı işlevi henüz tam bilinmeyen postsinaptik bir reseptördür (15).

Bu reseptörlerin her biri MSS'nin değişik bölgelerinde bulunur. Pek çok serotonin nöronunun içinde P maddesi, tirotropin salgılatıcı hormon gibi nöropeptidler hepsi bir arada bulunur. Bu peptidler serotonin reseptör duyarlılığını değiştirebilirler. Bir serotonin reseptör agonisti olan M-chlor-phenylpiperazin (m-CPP) ve bir serotonin reseptör antagonisti olan metergolin gibi yeni farmakolojik ajanlar, psikiyatrik hastalardaki serotonin sistemlerinin fonksiyonel durumunu açıklamada yardımcı olmaktadır.

Şizofrenide en fazla çalışılan 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ve 5-HT_3 reseptörleridir. 5-HT_{1A} reseptörleri 7-transmembran halkasıyla çiftleşmiş G-proteinidir. Reseptörler pre- ve postsinaptik yerleşirler. Presinaptik 5-HT_{1A} reseptörleri hücre somasına yerleşmişlerdir ve uyarıldıklarında serotonin nöronlarının aktivitesini inhibe ederler (14). 5-HT_{1A} reseptör işlevinin şizofreninin fizyopatolojisini ve antipsikotik ilaçların etki mekanizmalarını kapsadığını gösteren bazı deliller vardır. Örneğin postmortem çalışmalarda, normal kontrollerle karşılaştırıldığında şizofren hastaların prefrontal korteksinde 5-HT_{1A} reseptör bağlanma dansitesinin arttığı bildirilmiştir (16-19). Şizofrenlerde diğer beyin bölgelerindeki 5-HT_{1A} reseptör dansitesi anormallikleri, bildirilenle daha az uyumludur; anterior singulat girus, hipokampüs ve temporal kortekste sağlıklı kontrollere göre ne bir artış ne de bir farklılığın olmadığı saptanmıştır (16,17,20,21).

5-HT_{1A} reseptörleri aynı zamanda atipik antipsikotik ilaçların etkisi için de önemlidir (22). Klozapin, ketiapin ve ziprasidon gibi atipik antipsikotik ilaçlar 5-HT_{1A} reseptörlerinde parsiyel agonizm gösterirler (23). İlaveten klozapin, ziprasidon ve ketiapinin 5-HT_{1A} ve DA D_2 reseptörleri için olan afiniteler birbirine benzerdir (24) ve klinik dozlarda 5-HT_{1A} reseptörleri üzerine etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür. 5-HT_{1A} agonizmi ekstrapiramidal yan etkileri azaltır (25). 5-HT_{1A} reseptörlerinin, ratlarda öğrenmeyi etkilediği bildirilmiştir (26). Ayrıca, bir 5-HT_{1A} parsiyel agonisti olan tandospironun şizofren hastalarda verbal belleği düzelttiği saptanmıştır (24). 5-HT_{1A} reseptör uyarılması ayrıca prefrontal korteks, nükleus akkümbens ve substansiya nigrada DA salınımını arttırır (27) ve şizofrenili pek çok hastada bulunan bir defisit olan akustik irkilmenin atım öncesi inhibisyonu (prepulsif inhibisyon)'nu azaltır (28). Rollema ve ark. (1997) klozapinin, ratların prefrontal korteksinde DA salınımında artış oluşturduğunu bildirmişlerdir (29). Benzer sonuçlar ziprasidon, olanzapin ve risperidon için de bildirilmiştir (27). Böylece, 5-HT_{1A} reseptör mekanizmaları, şizofrenlerde negatif semptomları ve kognitif fonksiyonu düzeltmede minimal ekstrapiramidal yan etkileri olan bazı atipik antipsikotik ilaçların yeterli olabilmesi açısından önemlidir.

Farmakolojik bir yükleme paradigması, 5-HT_{1A} agonistleri kullanarak insanlarda 5-HT_{1A} işlevi değerlendirilmiştir. 5-HT_{1A} reseptör agonistlerinin hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) ekseni uyardıkları ve rodentlerde hipotermi meydana getirdikleri bildirilmiştir. HPA ekseni aktivasyonunun hipotalamustaki post-sinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılması aracılığı ile ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (30). Bununla beraber 5-HT_{1A} agonistlerinin ısı cevabına, türe bağımlı olan farklı 5-HT_{1A} reseptör mekanizmalarının aracılık ettiği bulunmuştur:

sıçanlarda postsinaptik 5-HT1A reseptörleri ve farelerde ise 5-HT_{1A} somotodentritik otoreseptörleri (31). Rodentlerde 5-HT_{1A} agonistlerine ısı cevabı hipotalamus kadar, medial frontal korteksteki 5-HT_{1A} reseptörleri aracılığı iledir (32). Sağlıklı insanlarda 5-HT_{1A} parsiyel agonisti ipsapirona bağlı oluşan kortizol ve ısı cevaplarının bir 5-$HT_{1A/1B}$ ve adrenerjik $_{1A/1B}$ antagonisti olan pindolol ile inhibe edildiği; fakat selektif alfa1-adrenerjik antagonist betaksolol ile bu inhibisyonun olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar insanlarda ipsapiron nedenli kortizol cevabına postsinaptik 5-HT_{1A} reseptör mekanizmalarının aracılık ettiğini göstermektedir. Bununla beraber, insanlarda ısı cevabına pre- ve postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinden hangisinin aracılık ettiği bilinmemektedir (33).

Serotonerjik disregülasyonun santral ve perifer ölçümleri

Şizofrenlerde, serotonerjik disregülasyonu tespite yönelik çeşitli araştırma yöntemleri uygulanmıştır. Bunlardan bazıları nisbeten eski yöntemlerdir (metabolik çalışmalar, trombosit ve endokrin çalışmaları), bazıları daha yeni yöntemleri kapsar (SPECT ve PET çalışmaları, reseptör çalışmaları ve genetik çalışmalar). Genel olarak serotonine yönelik çalışmalar son yılların odak noktasıdır. Bu çalışmaların sonunda daha önce de bahsedildiği gibi serotonin reseptör tiplerinin tespiti, bu reseptörlere özgü agonist ve antagonistlerin keşfi ve bütün bunların sonunda da psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni ilaçların ortaya çıkması sağlanmıştır.

Şizofren hastalarda da değişik çalışmalarla belirlenmiş bir serotonerjik disregülasyonun varlığından bahsedilmiştir. Ancak bu disregülasyon (serotonin metabolizmasının artması, azalması ya da normal yolundan sapması) şizofreni tanısıyla değil, bu sendromdaki farklı değişkenlerle korelasyon içinde bulunmaktadır. Örneğin BOS'ta 5-HIAA artışı hastalıktaki ailesel yüklülük, kronisite, manyerizm ve postür anormallikleri gibi hareket bozukluklarıyla; düşük BOS 5-HIAA değerleri ise akut ve iyi prognozlu hastalık öyküsü, canlılık ve kişinin kendisine veya etrafına karşı destrüktif hareketleriyle pozitif korelasyon verir. Yine ventrikül genişlemesi ve kortikal atrofisi bulunan hastaların düşük BOS 5-HIAA değerleri gösterdikleri bildirilmiştir. Ancak bu sonuçlar çalışmaların hepsinde desteklenmiş değildir (2).

Şizofrenili hastalardaki serotonin ve en önemli metaboliti olan 5-HIAA'in periferik ölçümleri ile ilgili çalışmalar değişik sonuçlar vermiştir. Üriner atım çalışmaları genelde olumsuz olup, 5-HIAA atılımının çoğunun sindirim sisteminden olduğu ve beyin metabolizması hakkında bilgi veremeyeceğinin anlaşılmasından sonra, bu çalışmaların yararlarına kuşku ile bakılmaktadır.

Metabolik çalışmalar genel olarak idrar transmetilasyon çalışmaları, BOS'da 5-HIAA çalışmaları ve kan triptofan çalışmaları olmak üzere 3 alanda yapılmıştır.

Şizofrenideki anormal metilasyon hipotezi, endojen halüsinojenler olarak bilinen indol bileşikleri dimetiltriptamin (DMT), 5-metoksidimetil triptamin (5-Meo- DMT), bufotenin ve 5- metoksitriptamin (5-MT) ile yapılan çalışmalardan kaynak alır. Serotoninin N-metilli ve O-metilli metabolitleri vardır. Bunlar normalde MSS'de çok az miktarlarda oluşurlarsa da BOS'da tespitlerinin yapılması mümkündür. Bunlardan şizofreni etyolojisinde rolü olduğu bildirilen N- metilli bileşiklerin (5-Meo-DMT, DMT) daha çok triptamin kökenli olduğu bilinmektedir.

Serotonin kökenli N-metilli bileşik bufotenindir. Serotoninin O-metilli metaboliti ise 5-MT'dir. Bazı araştırıcılar (karşı bulgular olmakla birlikte), bu endojen indol bileşiklerinin psikiyatrik bozukluklarda hafifçe arttığını bildirmişlerdir. Şizofrenideki transmetilasyon hipotezi, özellikle DMT ile yapılan çalışmalar sonunda belirlenmiştir. Bilindiği gibi, kan ve akciğer dokularının yanı sıra beyinde de bulunan indolamin N-metiltransferaz enzimi, bir triptofan metaboliti olan triptamini önce N-metil triptamin, sonra da DMT şekline çevirir. Normal kişilere DMT verildiğinde psikoz benzeri bir klinik tablo oluşmaktadır. Bu noktadan hareketle, şizofreni etyolojisinde indolamin N-metiltransferaz enziminin aşırı aktivasyonu ve sonuçta DMT birikimi suçlanabilir mi? Bu soru şizofrenideki transmetilasyon hipotezinin temelini oluşturmuştur.

Öte yandan, serotoninin N-metilli ürünlerinin anksiyete ile birlikte artış gösterdiği bildirilmektedir. Depresif hastalarda anksiyete skorlarının yüksekliği, özellikle serotonin disregülasyonu olan grupta daha belirgin olmaktadır. Şizofren hastalarda DMT artışının hastalığın kendisinden mi, yoksa eşlik eden anksiyeteden mi kaynaklandığı; cevaplandırılması güç bir soru olmuştur. Diğer taraftan bu tür çalışmalarda karşımıza çıkan bir soru, kan ve idrardaki metabolit düzeyinin beyin metabolit düzeyini ne ölçüde yansıtacağıdır. Bu problem nedeniyle periferik DMT çalışmalarının güvenirliği düşüktür. Sonuç olarak anksiyete DMT'yi etkileyen primer faktörlerden birisidir. Ayrıca periferik çalışmalar beyin metabolit düzeyini yansıtmayabilir. Hepsinden önemlisi, ihmal edilemeyecek düzeyde karşı çalışma vardır. Bu nedenlerle şizofrenide transmetilasyon hipotezi gözden düşmüştür.

Şizofrenideki transmetilasyon çalışmaları yalnızca N-metilasyonla sınırlı kalmamıştır. MSS'de pineal bezde eser miktarlarda bulunan, diğer O-metilli

ürünlere göre daha güçlü psikomimetik etkiler yaratan 5-MT, O-metilasyon çalışmalarının yoğunlaştığı odak olmuştur. Ancak yukarıda bahsedilen transmetilasyon hipotezine ilişkin sakıncalar, N-metilasyon için geçerli olduğu kadar O-metilasyon için de geçerlidir.

Beyin omurilik sıvısında serotonin ve metabolitleri

Beyin omurilik sıvısndaki serotonin metabolitleri ve özellikle 5-HIAA üzerinde yapılan çalışmalar, bir bütün olarak ele alındığında tutarlı değildir. Ancak ortada pek çok değişken olduğunu ve her çalışmada bu değişkenlerin tümünü kontrol etmenin mümkün olmadığını da kabul etmek gerekir. Örneğin beyin 5-HIAA konsantrasyonunun ne kadarının BOS'a yansıdığı ve bu iki kompartman arasındaki paralelliğin ölçüsü tartışmalıdır (43).

Ayrıca aksi bulguların varlığına rağmen (34), nöroleptik kullanımının (trisiklik antidepresanlara benzer şekilde) BOS 5-HIAA değerlerinde düşüşe yol açtığı da söylenebilir (45). Ayrıca en az iki haftalık ilaç tatili yapılmadan yürütülen çalışmalarda BOS 5-HIAA değerleri olduğundan farklı görünecektir. Yaş, ırk ve lomber ponksiyonun yapıldığı saat gibi bilinen ve bilinmeyen bir kısım faktörler BOS 5-HIAA değerlerini etkiler. Buna karşılık cinsiyet farklılığının BOS 5-HIAA değerlerinde değişime neden olmadığı bildirilmiştir (35).

BOS 5-HIAA seviyeleri ile kan serotonin düzeyleri arasında düşünülenin aksine ters bir ilişki vardır. Öncelikle akla gelen, beyin serotonin düzeyleri düştüğünde buna paralel olarak kan serotonin düzeyinde de düşme olması gerektiğidir. Ancak bunun böyle olmadığı gösterilmiştir. Beyin serotonerjik nöronları tahrip edildiğinde, beklendiği gibi beyin serotonin ve BOS 5-HIAA düzeyleri düşmekte, ancak kan serotonini yükselmektedir (36).

BOS 5-HIIA düzeyleri serotoninin nöronal salınımı ve metabolizması ile serotoninin MSS'deki turnoverini kısmen de olsa tahmin etmemizi sağlar. Bleich ve ark. (37)'nın gözden geçirdiği çalışmalar, BOS 5-HIAA düzeylerinin serotoninin frontal korteks ve arkabeyin düzeyleriyle pozitif korele olduğunu göstermektedir. Her ne kadar birkaç çalışmada şizofrenlerde BOS 5-HIAA konsantrasyonunda düşme bildirilmişse de pek çok araştırmacı şizofren hastalar ve kontrollerin BOS 5-HIAA düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır. Şizofrenide BOS 5-HIAA çalışmalarının yeni bir metanalizinde akut alevlenmedeki hastaları içeren 7, kronik ve stabil hastaları içeren 4 olmak üzere yeterli verisi olan 11 çalışma değerlendirilmiştir (38). Düşük BOS 5-HIAA düzeyi ajite, halüsine, hezeyanlı ve disforik hastalarda daha belirgin

olarak ortaya çıkmaktadır (39). Ayrıca grandiyöz varsanıları ve garip postürü olan şizofrenlerde bu belirtilerin şiddeti BOS 5-HIAA değerleri ile pozitif korelasyon içindedir (40). İntihar girişiminde bulunan şizofrenlerde BOS 5-HIAA değerlerinde anlamlı düşüşler bulunurken, intihar girişimini vahşi yöntemlerle gerçekleştirenlerin ötekilere göre daha da düşük BOS 5-HIAA değeri gösterdikleri bildirilmiştir (41). Bu çalışmanın ilk bölümü (şizofren intiharlarında BOS 5-HIAA düşüşü) teyit edilmiştir, ikinci bölümü (vahşi girişimlerde daha da düşük BOS 5-HIAA değeri) ise teyit edilememiştir.

DeLisi, geniş ventriküllü şizofrenlerin kanında serotonin konsantrasyonunu yüksek bulmuştur (42). Potkin ise, ilaç kullanmayan şizofrenlerin BOS 5-HIAA düzeyleri yönünden normal kişilerden farklı olmadığını göstermiştir (43). REM uykusu sırasındaki fazik göz hareketleri ile BOS 5-HIAA düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Psikiyatrik bozukluklarda (özellikle depresyon) REM uykusunun bozulduğu düşünülürse, şizofrenide BOS 5-HIAA konsantrasyonunun tek başına bu parametreyle dahi değişebileceği aşikardır.

BOS 5-HIAA düzeylerinin genetik kontrol altında olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. BOS 5-HIAA düzeylerine bakarak şizofreniye duyarlı kişileri tespit etmenin mümkün olduğu ileri sürülmüştür (44). Aile hikayesi pozitif olan şizofrenler, ailelerinde şizofren hasta bulunmayanlara göre daha yüksek 5-HIAA konsantrasyonu göstermektedirler. Benzer şekilde ailelerinde şizofreni hastası bulunan normal kişiler, ailelerinde şizofreni bulunmayan normallere göre daha yüksek BOS 5-HIAA düzeylerine sahiptirler. Bu durum, BOS 5-HIAA değerlerinin genetik kontrol altında olduğunu, şizofreniye genetik olarak duyarlı olan kişilerde yeterli sayıda presipitan faktör nedeniyle şizofreni ortaya çıkmasa bile, BOS 5-HIAA değerlerinin ailenin şizofren üyelerine paralel biçimde yüksek kalmaya devam ettiğini gösterir. Bunu destekleyen diğer bir bulgu ise düşük 5-HIAA değerlerine sahip bir grup depresif hastada, klinik düzelmeden sonra da 5-HIAA değerlerinde bir yükselme görülmemesidir.

Daha yeni çalışmalar, BOS 5-HIAA düzeyleri ile spesifik biyolojik ve psikolojik ölçümleri korele etmeye teşebbüs etmiştir. Böylece, Csernansky ve ark. (45) BOS 5-HIAA konsantrasyonu ile kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeği (BPRS) negatif semptom puanları arasında pozitif bir korelasyon bildirmişlerdir. Weinberger ve ark. (46) BOS 5-HIAA ve homovalinik asit (HVA) düzeylerinin Wisconsin kart eşleme testi ve prefrontal bölge bölgesel serebral kan akımı (rCBF) ile pozitif korelasyon gösterdiğini buldular. Yazarlar temel ilişkinin 5-HIAA ile değil de HVA ile olduğunu -örn. serotonin'den ziyade DA ile- öne sürdüler. İlginç bir şekilde BOS 5-HIAA konsantrasyonları, prefrontal kortikal

aktivite ile BOS 5-HIAA düzeyleri arasındaki özel ilişkiyi telkin eden frontal lop aktivitesinin baskın olmadığı istirahat durumu ve bir sayı eşleme testi esnasında ölçülen rCBF ile ilişkili değildi. Lindström ve ark. (47) hiç tedavi edilmemiş ilk epizod şizofrenlerde beyin sapı anormal işitsel uyandırılmış potansiyelleri ve BOS 5-HIAA konsantrasyonları arasında anlamlı bir negatif ilişki buldular. Bu yazarlar beyin sapı işlev bozukluğunun şizofrenideki azalmış serotonerjik aktiviteyle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Atipik antipsikotik ilaçların etkileri açısından hem D_2 ve hem de 5-HT_{2A} reseptör antagonizminin önemi ışığında, BOS HVA/5-HIAA oranı olarak ölçülen dopaminerjik aktivitenin serotonerjik aktiviteye oranı; şizofreni için her birinin tek başına ölçümlerinden daha bilgi vericidir. Lewine ve ark. (48) 45 şizofren hastada ne BOS HVA ne de 5-HIAA tek başlarına ventrikül beyin oranı (VBR)'yla korele değilken; HVA nın 5-HIAA'e oranının VBR ile negatif korele olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu ise, şizofrenlerde yapısal beyin anormalliklerin dopaminerjik aktiviteye karşılık görece artmış serotonerjik bir aktiviteyle ilişkili olabileceğini telkin etmektedir. Hsiao ve ark. (49) tipik nöroleptiklerin BOS HVA/5-HIAA oranında klozapinden daha büyük bir artış ortaya çıkarttığını bildirmişlerse de sonuçlar kimyasal cevapla ilgisizdi. Bu yazarlar ayrıca, nöroleptik tedavi sonrasında BOS HVA ve 5-HIAA arasında artmış bir korelasyon kaydettiler ve nöroleptik ilaç tedavisinin serotonin ve DA nöronlarının aktivitelerini birbirine daha sıkıca bağlayabileceğini ileri sürdüler. Pickar ve ark. (50) nöroleptiğe-dirençli hastalarda düşük BOS HVA/5-HIAA oranının, klozapine pozitif bir cevabı öngördüğünü buldular; oysa her iki metabolit tek başlarına böyle bir öngörüyü göstermiyordu. Onlar bu bulguların hem klozapinin etkinliğinin "serotonin ve DA nörotransmisyonu üzerine kombine bir etkiye bağlı olduğu" hipoteziyle ve hemde "şizofrenide kombine bir serotonin/DA işlev bozukluğu" fikri ile uyumlu olduğunu ileri sürdüler. Bu sonuçlar, klozapinin artan dopaminerjik ve azalan serotonerjik aktivitede daha etkili olabileceğini işaret etmektedir. Zira sonuçlar, prefrontal dopaminerjik aktiviteyi çoğaltmada klozapinin etkisiyle uyumludur. Birlikte ele alındığında bu bulgular, genel olarak, beyin serotonin disfonksiyonunun şizofrenideki rolünü destekler (2).

Trombositlerde serotonin ve metabolitleri

Beyin serotonerjik nöronlarına benzer model oluşturulmaya çalışıldığında, buna en uygun yapının trombositler olduğuna inanılmıştır. Trombositler pek çok aktivite yönünden serotonerjik nöronlara benzer ve onların periferik modelini oluşturur.

Kandaki serotoninin çok büyük miktarı (%90) trombositlerde, az bir kısmı da proteinlere bağlı halde plazmada bulunur. Kronik şizofrenlerde kan ve trombosit serotonin düzeylerini değerlendiren çalışmalar tutarlı sonuçlar vermemiştir. Pek çok çalışmada, kronik şizofrenlerin normallerden istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir serotonin farklılığı göstermedikleri saptanmıştır. Öte yandan şizofrenler içinde bazı hastalar, ötekilerden farklı olarak bir alt grup oluşturabilecek şekilde daha yüksek plazma ve trombosit serotonin yüksekliği göstermiştir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunluğu serotonin düzeylerini az çok etkilediği gösterilen yaş, cinsiyet, ırk ve uygulanan tedavi gibi kriterler yönünden birbirini karşılamayan gruplar arasında yapılmıştır.

Bleich ve ark. (37), serotoninin trombosit ve tam kan konsantrasyonlarının şizofren hastalarda kontrollere göre farklı olmadığı kararına varmışlardır. Arora ve Meltzer (51), yakın özgeçmiş öykülerinde suisidal fikir veya girişimi olan 9 şizofren hastada, suisidal olmayan 24 şizofren hasta ve 42 normal kontrolle karşılaştırıldığında trombosit $5\text{-}HT_2$ reseptör dansitesinin (Bmax) arttığını saptamışlardır. MSS ve trombosit $5\text{-}HT_{2A}$ reseptör bağlanma tipleri benzerdir. Trombosit $5\text{-}HT_{2A}$ reseptör dansitesi ve kan serotonin düzeyleri negatif olarak koreledir ki bu bulgu, kan serotonin düzeylerinin bu reseptörü regüle edebileceğini düşündürür (52). Grahame-Smith ve ark. (53), $5\text{-}HT_2$ reseptörü için yüksek afiniteye sahip olan fenotiazin veya tioksantinle kronik tedavinin, platelet $5\text{-}HT_{2A}$ reseptörlerinin up-regülasyonuna neden olduğunu bulmuştur. Arora ve Meltzer (51), kronik klozapin tedavisinin de trombosit $5\text{-}HT_2$ reseptör sayısını artırdığını saptamışlardır. Antipsikotik ilaçların trombosit $5\text{-}HT_{2A}$ reseptörleri üzerine olan bu etkileri, beyin $5\text{-}HT_{2A}$ reseptörleri için bulunanlara zıttır (11). Antipsikotik ilaçların periferik ve santral $5\text{-}HT_2$ reseptörleri üzerine olan farklı etkileri, bazı durumlarda beyin $5\text{-}HT_2$ reseptör regülasyonu için trombositlerin ideal bir model olmadığını göstermektedir.

Fosfatidil inozitol. $5HT_2$ reseptörleriyle bağlantısı olduğu düşünülen fosfatidil inozitol ile ilgili çalışmalar vardır. Fosfatidil inozitol'ün trombosit membranında $5\text{-}HT_2$ ve trombinle bağlantısı bulunduğu düşünülmektedir. Fosfatidil inozitol, bir ikinci haberci sistemdir. Hücre membranında kolinerjik reseptörlerce aktive edilen fosfodiesteraz inozitollü fosfolipidleri yıkarak diaşil gliserol ve inozitol trifosfatı oluşturur. Bunlardan diasil gliserol, fosfokinaz C'yi aktive ederek Ca^{++} mobilizasyonuna neden olur (54). Kaiya ve ark. (55), 8 şizofren hastanın fosfatidil inozitol siklusunda bir defekt olduğunu ve bu defektin 1-2 diaşil gliserolün, fosfatidik asite dönüşüm aşamasındaki bozukluk nedeniyle olduğu bildirilmiştir. Fosfatidil inozitol sisteminde $5\text{-}HT_2$ bağlantısı bilindiğinden, siklustaki bu bozukluk $5\text{-}HT_2$ reseptörlerine bağlanmak istenmiştir.

İmipramin bağlanma çalışmaları. Bazı araştırmacılar, nöroleptik kullanan şizofrenlerde, serotonin alımı (uptake) ve ^{3}H-imipramin bağlanması arasında bir ilişkiden söz etmişlerdir. Rotman (56), imipramin bağlamasının şizofrenlerde azalma gösterdiğini bildirmiştir. Wood (57) şizofrenide imipramin bağlanması ile serotonin alımı arasında bir farklılık bulmuş, ancak hastalarla normaller arasında imipramin bağlanması yönünden farklılık olmadığını bildirmiştir. İmipramin bağlanmasının yıl içinde değişimler gösterdiğini bildiren çalışmalar da olmuştur. Bu değer aralık-mayıs ayları arasında stabil kalmakta ve sonra bir miktar düşüp, tekrar eylül ayında en yüksek noktasına ulaşmaktadır.

Şizofrenide nöroendokrin sistem ve serotonin ilişkisi

MSS'deki serotonin aktivasyonunu değerlendirmede, nöroendokrin hormon kan düzeylerinin tespiti dolaylı bir yöntem olarak kullanılmıştır. Serotoninin nöroendokrin hormonları kontrol ettiğine dair kanıtlar olmakla beraber, bu kontrolün ne yönde olduğu tartışmalıdır. Çünkü başta serotonin ve DA olmak üzere diğer nörotransmiter sistemler de bahsedilen hormonların salgılanması üzerine inhibisyon ya da stimülasyon şeklinde etkide bulunurlar. Bunların arasında serotoninin etkisini ayırmak güç bir işlemdir. Örneğin, prolaktin (PRL) başta olmak üzere büyüme hormonu (GH) da dopaminin kontrolü altındadır. Bazı araştırıcılar şizofreni ile PRL arasında bağlantı kuramazlarken; diğer bazıları hasta grupta PRL'nin azaldığını, hatta psikoz belirtileri ne kadar şiddetliyse PRL'nin o oranda düştüğünü (negatif ilişki) bildirmişlerdir (58).

Büyüme hormonu ve serotonin ilişkisi. Kemali (59) GH'nin normalde gece yapması gereken tavan değerinin (pik değer) bir kısım şizofren hastada kaybolduğunu bildirmiştir. Gece yavaş dalga uykusu (derin uyku) sırasında GH sekresyonu pik yapar. Bu genellikle 90 dakika sonra başlar ve uyku ile gelen PRL pikinin hemen öncesine rastlar. O nedenle şizofrenlerdeki bozulmuş yavaş dalga uykusu GH sekresyon pikinin ortaya çıkmasını engellemektedir. İlginç olarak serotonin, yavaş dalga uykusunun ortaya çıkmasında da etkili bir nörotransmiterdir. O halde şizofrenide artmış beyin serotonerjik aktivasyonu bir yandan yavaş dalga uykusunu bozarken, öte yandan da GH'nin gece olan pikini inhibe etmektedir. Eğer bu açıklamamız doğruysa, GH sekresyonunu serotonerjik aktivasyonu artıran ilaçlar azaltmalı, serotonerjik aktivasyonu azaltanlar da artırmalıdır. Gerçekten de bir serotonerjik antagonist olan siproheptadin GH sekresyonunu artırmaktadır. Ancak çelişkili olan taraf metiserjidin (serotonerjik antagonist) GH sekresyonunu azaltmasıdır. Diğer bir çalışma türü de L-triptofan infüzyonuna verilen hormonal cevabın değerlendirilmesidir. L-Triptofanla gerçekleştirilen serotonerjik uyarılmaya,

şizofrenler artmış PRL ve azalmış GH sekresyonu ile cevap vermişlerdir. Tabii ki bu bulgu, şizofreninin "artmış serotonerjik aktivasyon" hipotezine terstir. Çünkü, eğer primer olarak serotonin hiperaktivasyonu varsa, reseptör duyarlılığında düşme olmalı ve L-triptofana GH düzeylerinde aşırı düşüşle cevap verilmemelidir. Ancak hemen belirtmek gerekir ki bu çalışma grupları nöroleptik kullanan hastalardan oluşmaktadır.

İlginç bir çalışma da melatonin ile yapılandır. Bilindiği gibi melatonin serotoninden sentez edilir ve GH sekresyonunda rolü olduğu bildirilmiştir. Yine melatoninin uyku-uyanıklık gibi bazı endojen ritimleri regüle ettiği ve bu ritimlerdeki bozuklukların uyku bozukluğu gibi psikiyatrik belirti ve hastalıklarla beraber olduğu bilinmektedir. Bu bağlantılar, serotoninin şizofrenideki patojenetik rolü için ilginç kanıtlardır.

Şizofrenide melatonin ve serotonin arasındaki ilişki

Melatonin 1958'de, pineal glandın önemli bir hormonu olarak keşfedilmiştir. Sempatik sinir sisteminden gelen uyarılara cevap olarak sekresyonu başlar ve göz retinasına gelen ışıkla beraber sekresyonu süprese olur. Salınımı 24 saatlik değişimler gösterir.

Melatonin bir serotonin ürünüdür. İndol bileşiklerinden, içerdiği bir metoksi grubu ile ayrılır. Sentezi şu şekilde yapılır: Serotoninden asetilleyici bir enzim aracılığı ile N-asetil serotonin meydana gelir. N-Asetil serotonine hidroksiindol-O-metil transferaz (HIOMT) aracılığı ile bir metil grubu eklenerek melatonin (5-metoksi, N-asetiltriptamin) meydana gelir. Işık, pineal bez aracılığı ile memeli organizmasına bir takım etkilerde bulunur. Işığın kontrolünde melatonin sekresyonu gündüz saatlerinde en düşük, gece ise en yüksek düzeyine çıkar. Diğer taraftan trombosit serotonin alımının, yıllık değişimler gösterdiği de bildirilmiştir. Bu değer yaz ve sonbaharda en yüksek, kış ve ilkbaharda en düşük düzeylerine ulaşır.

Melatonin, monoamino oksidaz (MAO) enziminin bir inhibitörüdür. Dolayısıyla melatoninin aşırı sekresyonu MAO enzimini inhibe ederek ortamdaki serotoninin üzerindeki inhibisyonu zayıflatacağından, serotonin ürünlerinin azalmasına neden olacaktır. Öte yandan melatonin, triptofan hidroksilazı uyararak serotonin sentezini arttırır. Böylece melatonin serotoninin hem sentezini artırırak, hem de yıkılmasını azaltarak ortamda fazlalaşmasına neden olur. Buna karşılık melatonin sekresyonunun bir şekilde azalması, ortamda serotoninin azalmasına neden olacaktır.

Melatonin sentezinde görevli enzim olan HIOMT, şizofren hastaların postmortem incelemelerinde %34 oranında bir azalma göstermiştir. Nöroleptik tedavisi alan hastalarda ise bu azalma yokturr (60). Melatonin birtakım anormal metabolitlere metabolize ediliyor ve bu metabolitler de ortaya şizofreniye benzer bir tablo çıkartıyor olabilir. Bu metabolitlerden üzerinde en çok durulmuş olan 10 metoksiharmalandır. Bu bileşik bir MAO inhibitörü özelliği gösterir. İnhibe edilen MAO nedeniyle serotoninin normal yoldan yıkımı tamamlanamaz. Metabolizma bir yan yola girer ve 5-MT oluşur. Bu maddenin psikotik özellikleri olduğu bilinmektedir. Nöroleptikler bu anormal transmetilasyonu önlerler.

Rafe nükleusundan gelen serotonerjik nöronlar koroid pleksusu inerve etmekte, melatonin de koroid pleksusun metabolik aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu açıdan bakıldığında serotonin ile melatonin arasında işlevsel bir bağdan söz edilebilir. Koroid pleksus, BOS transportunda da önemli bir merkezdir. Şizofrenide bu transport bozulursa ventriküler genişleme ile giden bir tablo ortaya çıkabilir. Ayrıca melatonin ile şizofrenik bozukluk arasında doğrudan ilişkiler olduğu da söylenebilir. Zira yapılan bir çalışmada, şizofren hastalarda pineal bezde gliozis ve sklerozis olduğu ileri sürülmüştür. Melatoninin kış aylarında azalması ve şizofrenlerin daha çok kış aylarında doğması arasında ilişkiler kurulmuştur. Şizofrenlerde, normallerden farklı olarak plazma melatoninin gece düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Yine şizofrenlerde deride melatonin depolanmasının olduğu saptanmış ve bu durum melatonin eksikliğine bağlanmıştır.

Maurizi (61), azalmış melatonin sekresyonunun BOS sirkülasyonunda blokaja neden olarak ventriküler genişleme yarattığını söylemiştir. Bir diğer hipotez ise melatonin sekresyonunun konjenital olarak bozuk olmasıdır. Bunun sonunda beynin gelişim ve matürasyonu azalır ve sonuçta belli bir yaşta şizofreni ortaya çıkar (62). Doğuştan itibaren melatonin sekresyonunun az olmasının, sıçanlarda yaşlanmayı da hızlandırdığı ifade edilmiştir. Pineal gland kalsifikasyonu olan kişilerde prefrontal kortekste de atrofi meydana gelmektedir. Beynin bu iki patolojisi sıklıkla bir arada bulunur. Puberte dönemindeki anormal melatonin sekresyonunun gerek prefrontal kortekste atrofi yaratarak, gerekse striatal ve limbik bölgelerdeki dopaminerjik aktivasyonda değişikliklere neden olarak şizofreninin ortaya çıkışına neden olduğu ve melatoninin azalmasının mezolimbik dopaminerjik aktivasyonda artışa yol açtığı ileri sürülmüştür (63).

Serotonin hipotezi ve serotonerjik ilaçlarla ilişkisi

Yüksek dozda triptofan ve 5-HTP gibi serotonin prekürsörleri bir monoamin

oksidaz inhibitörüyle birlikte kronik olarak verildiğinde, genellikle şizofrenideki pozitif semptomları artırdığı bulunmuştur (37). Prekürsörlerinden yüksek miktarlarda oluşan serotonin, endojen pozitif semptomlarda artmaya neden olan dopaminin yerine geçmektedir.

Fenfluramin, en azından rodentlerde akut olarak serotonin salınımına neden olur ve kronik olarak serotonini tüketir (boşaltır). Kronik fenfluramin kullanılan üç yeni çalışmada şizofrenlerdeki pozitif semptomlar kötüleşmiştir. Soper ve ark. (64) fenfluraminin bazı kognitif test bataryalarındaki performansı bozduğunu bulmuşlardır. Marshall ve ark. (65) da fenfluraminin psikotik semptomları kötüleştirdiğini ve bu etkinin kan serotonin düzeylerindeki fenfluramin nedenli düşmelerle negatif korele olduğunu bildirmişlerdir. Kolakowska ve ark. (66) ise bazı hastalarda fenfluraminle psikozun alevlendiğini, bazılarında ise düzelmeler olduğunu bildirmişlerdir. Fenfluramin, ayrıca serotonin salınımını çoğaltarak DA salınımını da artırabilir. Her ikisinin birlikte ya da teker teker etkileri psikozun kötüleşmesine katkıda bulunabilir.

Fluoksetin. Selektif serotonin gerialım inhibitörü (SSRI) ilaçların kronik kullanımının, serotonin gerialımının inhibisyonuyla ve keza serotonin salınımının artmasına yol açan serotonin otoreseptörünün desensitizasyonuyla serotonerjik aktiviteyi artırması beklenir. Kronik fluoksetin kullanımı, aynı zamanda postsinaptik reseptör aktivitesini değiştirebilir (örn., 5-HT_{1A} agonistlerine cevapta artma ve dopaminin kortikal salınımının çoğalması). Kronik fluoksetin kullanımının aynı zamanda, ratlarda striatal değil de mezolimbik D_2 reseptörlerinin duyarlılığını çoğalttığı bildirilmiştir (67). Goff ve ark. (68) tedaviye dirençli 9 hastada tipik nöroleptiklere floksetin ilavesinin, pozitif ve negatif semptomları düzelttiğini bildirmişlerdir. Benzer sonuçlar fluvoksaminle de bildirilmiş olup; fluvoksamin klozapinin metabolizmasını inhibe ederek onun kan düzeyini artırır (69). Randomize, çift-kör 6 haftalık bir çalışmada kronik olarak hospitalize, nöroleptikle tedavi edilen 30 kişilik bir grupta tedaviye fluvoksamin ilave edilmiş ve ekstrapiramidal sistem (EPS) kötüleşmesi olmaksızın pozitif semptomlarda değil de negatif semptomlarda büyük bir azalma saptanmıştır (70). Başka bir plasebo-kontrollü, randomize çalışmada depo nöroleptiğe fluoksetin ilave edildiğinde, negatif semptomlarda benzer düzelmeler oluşmuştur (68). Negatif semptomlardaki düzelme ya serotonerjik ya da mezolimbik aktivite artışı veyahut her ikisinin birlikte artışı nedeniyledir. Bir nöroleptiğe bir SSRI ilavesinden sonra EPS kötüleşmesinin yokluğu, nöroleptik ajanla tedavinin bir sonucu olarak nigrostriatal DA nöronlarının aktivitesinin büyük ölçüde azalmış olmasına bağlı olabilir.

Buspiron. Parsiyel bir 5-HT_{1A} agonisti, tipik antipsikotik ilaç alan şizofren hastalarda pozitif ve negatif belirtileri ya alevlendirdiği ya da düzelttiği yahut da bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Keza EPS yan etkileri ve akatizi üzerine faydalı bir etkisi de vardır (71). Tipik ve atipik antipsikotiklerle birlikte ekleme tedavisi olarak spesifik 5-HT_{1A} agonist ve antagonistleriyle daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. 5-HT_{1A} reseptör agonistlerinin antipsikotik benzeri etkileri olabilir ve nöroleptik-nedenli EPS yan etkilerini azaltabilirler (72). Şizofrenide bazı beyin bölgelerinde 5-HT_{1A} reseptör dansitesindeki artış, bu reseptörlerin yetersiz uyarılması nedeniyle olabilir. Bu reseptörlerin daha fazla uyarılması klinik olarak yarar sağlayabilir.

mCPP [2-(2-Metil-4-klorofenoksi)propiyonik asit]. Serotonin reseptör alttiplerinin bir grubunu (5-HT_{1D}, 5-HT_{1C}, 5-HT_2, 5-HT_{2F}, 5-HT_6) uyarmasına ilaveten, alfa-adrenerjik ve serotonin gerialım inhibitörü etkileri de vardır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, şizofrenlerde pozitif semptomların alevlenmesine neden olan İV mCPP infüzyonları bildirilmiştir (73). Krystal ve ark. (73) ritanserin ile önceden tedavi edilmenin (bir 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptör antagonisti), 6 hastadan 4'ünde psikotik semptomlarda mCPP nedenli artışı azalttığı bildirilmiştir. Klozapin -fakat haloperidol değil-, mCPP nin davranışsal ve nöroendokrin etkilerini bloke eder. Bununla beraber, 0.5 mg/kg dozunda oral mCPP, sadece pozitif semptomlarda nadiren anlamlı değişikliklere neden olur (12). Birlikte ele alındığında, bu sonuçlar Meltzer'in 5-$HT_{2A/2C}$ reseptörlerinin uyarılmasının şizofreninin pozitif semptomlarına katkıda bulunabileceği hipotezini desteklemeye götürür (74).

Siproheptadin. Pek çok serotonin reseptöründe (5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} içeren) serotoninin etkisini bloke eden siproheptadinin plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada pozitif veya negatif semptomlara bir etkisi olmamıştır (75). Kontrolsüz bir çalışmada, klozapin çekilmesi sonrası relaps gösteren 4 hastada perfenazine ilave edilen siproheptadinin, pozitif semptomları tedavi etmede perfenazinin gücünü artırdığı bulunmuştur (76). Klozapin geri çekilmesi sendromunda siproheptadinin olası etkinliği üzerine elde edilen bu veriler, psikozun klozapinle tedavisinde serotoninin rolü için daha fazla kanıt sağlamaktadır.

Serotonin-dopamin antagonistleri. Şizofreni ve senil psikoz, L-dopa psikozu gibi diğer psikoz türlerinde klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, sertindol ve ziprasidon gibi atipik antipsikotiklerin daha az EPS yan etkisi, daha fazla etkinlik gösterdiğine dair kayda değer kanıtlar vardır. Bu ilaçlar D_2 veya herhangi bir diğer reseptörün antagonisti olmaktan ziyade, 5-HT_{2A} antagonisti olarak daha yüksek potense sahiptirler.

Atipik antipsikotikler klinik olarak etkin dozlarda, tipik nöroleptiklere göre daha az EPS yan etkileri ortaya çıkartırlar. Bununla beraber, risperidonla doz artırıldığında belirgin EPS yan etkileri ortaya çıkabilir. Yakın zamanda hayli selektif bir 5-HT_{2A} antagonisti olan MDL 100907'in, şizofrenideki pozitif semptomları azaltmada plasebodan daha etkili olduğu bildirilmiştir. Diğer çalışmalar doğrulayabilirse, bu veri 5-HT_{2A} reseptör blokajının önemi için büyük destek sağlamış olacaktır.

Bazı 5-HT_{2A}/D_2 reseptör agonistlerinin (örn., klozapin, risperidon, sertindol ve olanzapin) negatif semptomları kontrol etmede tipik nöroleptiklere üstün olduğu bildirilmiştir. Bu açıdan ketiapin ve ziprasidon arasında bir fark olmadığı ileri sürülmüştür. Bu grup ilaçların diğer farmakolojik etkileri bu etkiden sorumlu olabilir veya ketiapin ve ziprasidonun diğer farmakolojik özelliklerinin bazıları 5-HT_{2A} reseptör blokajının etkilerini boşa çıkartabilir.

Bu sınıf ajanların önemli ve gelişen bir alanı kognisyondur. Birkaç çalışmada klozapinin dikkati ve semantik (anlamsal) belleği, risperidonun ise işleyen belleği düzelttiği bildirilmiştir. Bu etkilerde serotoninin eğer varsa rolü, halen belirlenmeyi beklemektedir. 5-HT_{2A} reseptör blokajının öneminden dolayı bu sonuçlar göstermektedir ki haloperidol ya da amisülprid gibi selektif bir D_2 antagonistine selektif bir 5-HT_{2A} ilavesi klozapinin ve ilgili bileşiklerin bazı faydalarını elde etmemizi sağlayabilir. Ritanserin ile bu faydalar elde edilebilir. Risperidonun 10-20 mg/gün ve daha yüksek dozlarda faydalı etkilerinden bir kısmını kaybetmesi; "yüksek D_2 reseptör blokajı, yüksek 5-HT_{2A} reseptör blokajının faydalı etkilerini bertaraf edebilir" şeklindeki hipotezle uyumludur. Tüm bunlar gayet spekülatiftir. Sadece 5-HT_{2A} ve D_2 reseptör tutulumu tayiniyle yapılacak dikkatli doz-cevap çalışmaları ve çok özel ilaçlar bu önemli konuları aydınlatabilir. Yakın zamanda, olağan dozlarda sertindolün 5 şizofren hastada EPS yan etkilerine neden olmaksızın, hem 5-HT_{2A} ve hem de D_2 reseptörlerini oldukça fazla işgal ettiği bulunmuştur (77). Bu ise, bazı koşullar altında aşırı düzeyde 5-HT_{2A} reseptör işgalinin, D_2 işgalinden doğan etkinin üstesinden gelebileceğini göstermektedir.

Diğer serotonin reseptörleri. 5-HT_6 serotonin reseptörü klozapin ve olanzapin için hayli yüksek bir afiniteye sahiptir, oysa klozapinle kimyasal olarak ilişkili olan iki tipik antipsikotik loksapin ve amoksapin bu reseptöre göreceli olarak daha zayıf afinite gösterirler (78). 5-HT_6 reseptöründen en zengin beyin bölümü striatum iken, 5-HT_7 reseptörü hipotalamusta yoğunlaşmıştır (79). Schotte ve ark. (80) klonlanmış fareler ve insan D_2, D_4, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_3, 5-HT_6, 5-HT_7 reseptörleri ve bir grup diğer reseptörler için haloperidol

ve bir grup atipik antipsikotik ilacın afinitelerini bildirmişlerdir. Risperidon, olanzapin, ziprasidon, klozapin, sertindol, ORG-5222, ketiapin ve zotepini içeren yeni ajanlar çalışılmıştır. Bu ilaçların 5-HT_{2A} reseptörü için olan afiniteleri, serotonin reseptörleri arasında en yüksek olanıdır ve D_2 reseptörüne olandan daha fazladır. Bu ajanların reseptör profilleri 5-HT_{2A} reseptör afinitesiyle karşılaştırıldığında, klozapin ile grubun diğer üyeleri arasında belirgin farklılıklar mevcuttur. Klozapin 5-HT_{2C}, 5-HT_6, 5-HT_7 ve 5-HT_{2A} reseptörlerine oldukça yüksek afiniteye sahiptir. Risperidon ve olanzapin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ve 5-HT_7 reseptörlerine yüksek afiniteye sahiptirler. Olanzapin 5-HT_7'ye değil, 5-HT_6 reseptörüne daha yüksek afinite gösterir. Tam tersi ise risperidon için doğrudur. Sertindol 5-HT_{2A} reseptörü için yüksek afiniteye sahiptir. Ziprasidon risperidona benzer şekilde 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} ve 5-HT_7 reseptörlerine yüksek afinite gösterir. Ketiapin, D_2 reseptörüne kıyasla 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ve 5-HT_7 reseptörlerine göreceli olarak daha yüksek afinite gösterir. Bu sonuçlar in vitro afinitelere dayandırılmıştır ve in vivo ortaya çıkmayabilirler (80). Dopaminerjik, kolinerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki diğer anahtar reseptörlere olan afinitelerdeki belirgin değişmeler değerlendirildiğinde, bu bileşikler arasında büyük bir farklılık gayet belirgin olmaya başlar. Bu durum, muhtemelen bu bileşikler arasında halihazırda görünen klinik farklılıklara dayanmaktadır.

Postmortem çalışmalar ve serotonin

Birçok yazar, şizofren hastaların postmortem beyin dokusunda serotonin reseptör dansitesini ölçmüşlerdir. Whitaker ve arkadaşları kortikal 4, 10, ve 11'nci alanlarında tedavi edilmeyen şizofrenlerde (^{3}H)LSD bağlamasını artmış bulurken (81); Bennett ve arkadaşları Brodman'ın 6,8,11,44 ve 47'nci alanlarında (^{3}H) LSD bağlanmasında bir azalma bulmuşlardır (37). (^{3}H)LSD en azından 6 farklı serotonin reseptörüne yüksek afiniteyle bağlanıyordu (5-HT_{2C}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2A}, 5-HT_6 ve 5-HT_7) (37,81). Gerçi 5-HT_{2A} reseptörünün hangi tipinin ilaç etkilerinden sorumlu olduğunu belirlemek güçtür. Ligand olarak (^{3}H)ketanserin serotonin antagonistlerini kullanan Mita ve ark. (82), kortikal 9'ncu alana bağlanmada bir azalma bulmuşlardır. (^{3}H)ketanserin hem alfa2-adrenerjik reseptörlere ve hem de tetrabenazine duyarlı alanlara (78) olmak üzere, her ikisine birden yüksek afiniteye sahiptir. Laruelle ve ark. (83) da (^{3}H)spiperon kullanarak kortikal 8 ve 9. alanlara bağlanmada bir düşme buldular. Bununla beraber Joyce ve ark. (20), kantitatif reseptör otoradyografisi kullanarak temporalde ve posterior singulat, frontal ve parietal kortekslerde, ventral putamen, nükleus akkümbens ve hipokampüste -kaudat nükleus ve motor, prefrontal, entorinal veya anterior singulat kortekslerde değil- (^{125}I) LSD

ve (^{3}H)ketanserinle etiketlenmiş "5-HT_2" reseptörlerinin sayısında artış bildirdiler. Bu çelişkili sonuçlar önceki çalışmalarla kıyaslandığında Joyce ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların yaşının daha büyük olması ile ilişkili olabilir. Burnet ve ark. (16), (^{3}H)ketanserin bağlamayla belirlenmiş olan 5-HT_{2A} bağlanma alanlarının, şizofrenlerin dorsolateral prefrontal korteks (%27) ve parahipokampal giruslarında (%38) azaldığını bildirdiler. Benzer bir eğilim singulat kortekste de bulundu, fakat süperior temporal girus ve striatal kortekste böyle bir eğilim yoktu. Şizofrenlerin dorsolateral prefrontal, süperior temporal, anterior singulat ve striatal kortekslerinde 5-HT_{2A} reseptör mRNA'sı azalmış bulunurken; parahipokampal girusunda böyle bir azalma bulunmamıştır. Böylece, şizofrenlerin korteksinde 5-HT_{2A} reseptörlerinin down-regülasyonu için güçlü bir kanıt vardır. 5-HT_{2A} reseptör dansitesi 5-HT_{2A} reseptör uyarılmasıyla azaltılabilir, bu artmış 5-HT_{2A} reseptör aktivitesinin sonucu olabilir. 5-HT_{2A} reseptör antagonisti olan klozapin ve diğer atipik antipsikotik ajanlar gibi ilaçlarla bu aktivitenin bloke edilmesi, onların klinik profillerine katkıda bulunabilir (2).

Hashimoto ve ark. (84) ligant olarak spesifik bir 5-HT_{1A} agonisti olan 3H-8-hidroksi-2-(di-n-propilamino) tetralin (3H-8-OH-DPAT)'i kullanarak kortikal 10 ve 22'nci alanlar ve prefrontal kortekste 5-HT_{1A} reseptörlerinde bir artış saptadılar. Bu iki çalışma arasındaki farklılık serotoninin kendisinin çok farklı serotonin reseptörlerine bağlanması nedeniyle olabilir (5-HT_{1A}, 5-$HT_{1Da/b}$, 5-$HT_{1Ea/b}$, 5-TC-T, 5H_7). İkinci çalışmada 3H-8-OH-DPAT bağlanmasını diğer 5-HT_{1A} agonistleri engellerken, 5-HT_2 ve 5-HT_3 reseptörleriyle ilgili agonistler engellememiştir. Agonistin prefrontal ve temporal kortekslere bağlanmasındaki artış, normallere göre sırasıyla %40 ve %60 oranında daha fazladır. Bu durum, kronik şizofrenlerde GTP'ye duyarlı 5-HT_{1A} reseptörlerinin prefrontal ve temporal kortekste arttığına işaret etmektedir. Joyce ve ark. (20), kantitatif otoradyolojik teknikleri kullanarak şizofren hastaların bazı beyin bölgelerinde (hipokampüs, posterior singulat korteks, motor ve temporal korteks) 5-HT_{1A} reseptörlerinin arttığını saptamışlardır. Simpson ve ark. (18) 12 şizofren hasta ve 18 kontrolün postmortem beyninde orbital frontal kortekste 5-HT_{1A} reseptörlerine 3H-8-OH-DPAT bağlanma çalışması için, otoradiografik bir metod kullanmışlardır. Her üç orbital frontal korteks bölgesinde de artmış 5-HT_{1A} bağlanması mevcuttu. Artışlar erkekler için daha tipikti. Bazı 5-HT_{1A} reseptörlerinin glutamerjik sinapsların pre- veya post- elementlerine yerleşmesinden dolayı (18) ve bazı artmış glutamerjik gerialım alanlarının ve kainat ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör alttiplerinin aynı hastalarda bulunmasından dolayı; glutamerjik aktivitenin 5-HT_{1A} tarafından modülasyonunun şizofrenlerde anormal olabileceği düşünülebilir. Burnett ve

ark. (16) şizofrenlerin dorsolateral prefrontal kortekslerinde 5-HT_{1A} bağlanma alanı dansitelerinde anlamlı bir artış (%23) yanında, anterior singulat girusta da benzer bir eğilim saptadılar. 5-HT_{1A} reseptör mRNA'sı ise artmamıştı. Süperior temporal girus, striatal korteks veya hipokampüsteki ölçümlerin ise hiçbirinde farklılık yoktu. Bu yüzden, şizofrenide, özel kortikal alanlarda 5-HT_{1A} reseptörünün dansite artışını destekleyecek bazı kanıtlar vardır. 5-HT_{1A} reseptörünün uyarılması, prefrontal DA salınımındaki klozapin-nedenli artışta güçlü etkilere sahiptir. 5-HT_{2A} antagonizmi ve 5-HT_{1A} agonizminin sinerjik etkisinden dolayı; 5-HT_{1A} reseptörlerinin up-regülasyonu ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin down-regülasyonu için kanıtlar daha şaşırtıcıdır.

Önemlidir ki dorsolateral prefrontal korteks hem azalmış 5-HT_{2A} ve hem de artmış 5-HT_{1A} reseptör bağlama alanlarına sahiptir. Bu alan, şizofrenide en fazla dikkat çeken beyin alanıdır. 5-HT_{1A} reseptörlerinin 5-HT_{2A} reseptörlerine oranın dengesizlikle sonuçlanması, kortikal asosiyasyon yolaklarının işlevlerindeki anormalliklere katkıda bulunabilir. Bu iki serotonin reseptörü, çeşitli nöronların işlevi üzerine sıklıkla zıt etkiler göstermelerinden dolayı, onların aktivitelerinin oranındaki değişme nöronal aktivitenin özel tipleri üzerine bariz etkilere neden olabilir.

Joyce ve ark. (20) dorsal ve ventral striatumda serotonin gerialım alanlarının sayısında büyük bir artış bildirmişlerdir. Onlar, şizofrenlerin striatumlarının hiperserotonerjik inervasyonu için, bunun kanıt olduğunu ileri sürmüşlerdir. Anterior singulat, frontal korteks ve posterior singulatın dış ve orta laminalarında serotonin gerialımında bariz bir azalma bulunmuştur. Motor veya temporal kortekslerde ise gerialım alanlarının sayısında bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Diğer taraftan Dean ve ark. (85), (^{3}H)paroksetinle etiketlenmiş serotonin taşıyıcısı kullanarak, sadece hipokampüsün frontal korteksi dışında ve striatumda gerialım alanlarının sayısında bir farklılık olmadığını bulmuşlardır.

Pozitron emisyon tomografi görüntüleme çalışmaları

Rodent çalışmaları klozapin, olanzapin, risperidon, ketiapin, ziprasidon ve sertindolün kortikal 5-HT_{2A} reseptörlerine %50 oranında tutulumlarının olduğunu göstermiştir (80,86). Bu ilaçların sahip oldukları klinik özelliklerden bazılarını yüksek düzeylerde 5-HT_{2A} ve minimal düzeylerde D_2 reseptör blokajı yapmalarına borçlu olduğu varsayılmaktadır. Atipik antipsikotik ilaçların PET ve SPECT çalışmaları, test için uygun doz aralığını sağlamada faydalı verileri sağlayabilir (66,87). Bu grup ilaçların prototipi olan klozapinden beri, bu çalışmaların hedefi klozapinle 5-HT_{2A}/D_2 tutulum oranını en yakın tahmin eden

doz aralığını tanımlamaktır. Bu tutulum oranının, bu tipin tüm antipsikotikleriyle optimal sonuçları üretmediği bulunmuştur. Sonuçlar bu iki reseptörün etkilerinden başka faktörlerin, bu profilin herhangi bir avantajını boşa çıkarabileceğini göstermektedir (2).

PET ve SPECT çalışmaları, atipik antipsikotik ilaçlarla serotonin ve DA turnoverini değerlendirmede kullanılmışlardır. Bu amaçla ölçümlerde serotonin ve DA'in ^{11}C-etiketli prekürsörleri kullanılmıştır. Striatum, korteks ve limbik alanlarda ölçümler yapılmıştır. PET çalışmaları şizofren hastaların beyinlerindeki serotonin reseptör yoğunluğunun hem tedavi içi, hem de tedavi dışı ölçümlerine izin vermektedir. Farde ve ark. (88) D_2 reseptör tutulumunun tipik antipsikotikler için %80-90 olmasına karşın, başarılı bir klozapin tedavisi esnasında bu oranın sadece %20-67 olduğunu buldular. Bu bulgu klozapinin etkinliğinin tek başına D_2 reseptör antagonizmasıyla açıklanamayacağını göstermektedir. Beklendiği gibi, düşük dozlarda bile (125-172 mg/gün) klozapin, 5-HT_{2A} reseptörlerinin %80'inden daha fazlasını tutmaktadır. Bir ligand olarak (^{11}C)N-metilspiperon(NMSR) kullanılarak, kontrollerde kortikal 5-HT_{2A} ve striatal D_2 reseptör tutulumu karşılaştırılmıştır (87). 5-HT_{2A} ve D_2 reseptör tutulumları tipik nöroleptik kullanan hastalarda sırasıyla %23±22 ve %48±5; klozapinle tedavi edilen hastalarda ise sırasıyla %72±10 ve %19±10 idi. 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2A}/D_2 tutulumları-fakat D_2 tutulumu değil- iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı. Farde ve ark. (88), 4 mg/gün dozda risperidonla 5-HT_{2A} ve D_2 tutulumlarını sırasıyla %78-88, ve %15-80 olarak bulmuşlardır. 5-HT_{2A}/D_2 tutulumunun bu oranı, klozapinle bulunandan anlamlı olarak daha büyüktü ve risperidon 2 mg/gün gibi daha düşük dozlarda ise klozapine daha çok benzer bir EPS yan etki profili oluşturmaktaydı. Her nekadar bu doz çok merkezli çalışmalarda bildirilen optimal dozdan çok daha azsa da çoğu hastanın bilhassa idame tedavisi sırasında, bu doza cevap vereceği aşikardır. Akut alevlenmeli hastalarda, hastalığın bu fazında daha yüksek DA turnoveri gerekli olduğundan, risperidon çalışmalarında daha yüksek dozlar (6-8mg/gün) daha etkili olacaktır. Belki de idame tedavisi için D_2 tutulumunun daha düşük düzeyleri yeterlidir. Bu durum, klozapinin etkinliği için 5-HT_{2A} ve D_2 reseptör blokajından başka sorumlu faktörleri de gerekli kılmaktadır. Sertindol başka bir 5-HT_{2A}/D_2 ilacı, yakın zamanda hem 5-HT_{2A} hem de D_2 reseptörlerinin her ikisini de %80-90 oranında tuttuğu bildirildi (77). Bu sonuçlar diğer araştırmacılar tarafından da tekrarlanmalıdır.

Iyo ve ark. (89) (^{11}C)NMSP bağlama kullanarak reküren psikozlu metamfetamin kötüye kullanımı olan 6 erkek ve 10 normal kontrolde kortikal 5-HT_{2A} ve striatal D_2 bağlanmasını karşılaştırmışlardır. İki grupta da her iki beyin

bölgesinde tam bağlanma anlamlı olarak farklılık göstermiyordu, fakat bağlanma oranları farklıydı. Striatal bağlanmanın kortikal bağlanmaya oranı metamfetamin kullananlarda kontrollerdekinden daha düşüktü. Bu bize relapsa hassaslaşmış olan hastaların serotonin turnoverine nisbeten DA turnoverlerinin artmış olabileceğini göstermektedir.

İn vivo bir çalışmada, PET görüntülemesinde olanzapinin tipiklik ve atipiklik özelliklerinin bir kombinasyonunu gösterdiği saptanmıştır. Olanzapin atipik antipsikotik bir ilaç, güçlü bir 5-HT_2 blokörüdür ve tüm dozlarda D_2 reseptörüne kıyasla 5-HT_2 reseptörüne daha yüksek oranda tutulum gösterir (3).

Serotonin-dopamin etkileşim hipotezi

Şizofrenide negatif semptomlara yol açan, muhtemelen prefrontal kortekste azalmış dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmisyon ve serotonerjik aktivite ile; pozitif semptomlara yol açan, subkortikal alanlarda artmış dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmisyonun olduğu "serotonin-dopamin hipotezi" önerilmiştir (11,90,91). Bu hipotezin ana temeli klozapinin ve hem 5-HT_{2A} hem de D_2 reseptör antagonistlerinin (risperidon, olanzapin, sertindol, ziprasidon ve ketiapini içeren bir grup ilaç) etkilerine dayanmaktadır. Beynin bir çok yerinde -bilhassa postmortem çalışmalarda serotonin ve DA aktivitesindeki bölgesel anormalliklerle uyumlu yerlerdeki- serotonin ve DA'in kombine etkileri ile, şizofreninin psikopatolojisinde ve kognisyonda normalizasyon olabilir. Serotoninin rolüne ve şizofreniye daha genel bir ifade ile bakıldığında, serotonin sistemindeki işlevsel değişmeler (hem pre- hem de post-sinaptik işlev) pek çok nörotransmiter sistemleri etkiler (örn. Glutamat, GABA, norepinefrin, asetilkolin, DA) ve değişik davranışsal bozulmalara neden olur. Serotonerjik sistemin farmakolojik maniplasyonları ekstrapiramidal işlev ve tardif diskinezi veya distoniyi modüle etmek olduğu kadar; pozitif, negatif veya dezorganize semptomları ve kognitif işlevi ya azaltabilir ya da artırabilir. Kapur ve Remington (92), Schmidt ve ark. (93) nisbeten bu hipotezi destekleyen klinik ve preklinik kanıtları derlemişlerdir.

Serotonin-dopamin etkileşimi; şizofreniyle ilgisi

Mezolimbik dopamin nöronlarının aktivitesindeki artmanın pozitif semptomların etyolojisinde kaçınılmaz bir faktör olduğu kabul edilmiştir (94). Negatif semptomlar ve EPS yan etkilerinin sırasıyla mezokortikal ve nigro-striatal sistemlerdeki dopaminerjik aktivitedeki eksikliklerle ilişkili olduğu varsayılmaktadır (46,94). Serotonin sisteminin dopaminerjik aktiviteyi ve

dopaminerjik aktivitenin de serotonin sistemini modüle ettiğini gösteren güçlü kanıtlar vardır. Bu etkileşim, ventral tegmentum, substansiya nigra, medial ve dorsal rafe nükleuslarının değişik terminallerinde olduğu kadar, hücre somaları düzeyinde de ortaya çıkar. Serotonin ve DA reseptörlerinin çeşitli tipleri işe karışır. Bu güne kadar etkileşimler açısından en önemli olanları 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} ve D_2 reseptörleridir. Dopaminerjik işlev üzerine kolaylaştırıcı bir rol gösterme örnekleri olduğu kadar, tam bir inhibitör etkiye sahip olan serotonin aktivitesi modeli için de güçlü kanıtlar vardır (11).

Abi-Dargham ve ark. (90) modeli, median rafe nükleusunun lezyonuyla serotonerjik aktivitenin azalması ya da ortabeyin rafe nükleusundan hipokampüse giden projeksiyonların aracılık ettiği "spontan lokomotor aktivite"'yi artıran serotonin sentezinin inhibisyonu olarak değerlendirmişlerdir. Rafe nükleusunun lezyonları şizofrenide azalmış duyusal kapılamaya benzer olan irkiltme (startle)'yi artırır. Bilinen tüm antipsikotik ilaçlar tarafından bloke edilen amfetamin nedenli lokomotor aktivite, nükleus akkümbenste artmış dopaminerjik aktivitenin aracılık ettiği bir etki olup; şizofrenide pozitif semptomların en iyi modellerinden birini sağladığı düşünülmektedir. Median rafe lezyonlarını veya triptofandan serbest bir diyet içeren azalmış serotonin işlevi, amfetamin nedenli lokomotor aktiviteyi artırır. Zira doğrudan etkili DA agonisti apomorfin tarafından oluşturulan lokomotor aktivitedeki artış, aynı zamanda serotonin sentezinin inhibisyonuyla çoğaltılabilir. Costall (95) nükleus akkümbensin, DA-nedenli lokomotor aktivitenin serotonin tarafından inhibe edildiği bir alan olduğunu göstermiştir. Median rafe serotonin nöronları, nükleus akkümbense gelen projeksiyonların kaynağıdır. Akkümbenste median rafe nöronlarıyla gelen serotonin aktivitesinin azalması, mezolimbik DA nöronlarının disinhibisyonuna yol açabilir ve bunun bir etkisi de pozitif semptomlardaki artıştır (90).

Rodentlerdeki "turing" davranışı, hem median hem de dorsal rafe olmak üzere her ikisinin striatal DA işlevi üzerine olan etkisini değerlendirmek için kullanılmıştır. Abi-Dargham ve ark. (90)'nın gösterdiği gibi, dorsal rafe serotonin nöronlarının uyarılması striatumda DA salınımının etkisini çoğaltırken; median rafe serotonin nöronlarının uyarılması ise nigrostriatal DA nöronlarının aktivitesini inhibe eder.

5-HT_{2A} reseptör blokajı katalepsinin azalmasına yol açarken, artmış serotonin aktivitesinin ise katalepsiyi artırdığını gösteren kanıtlar vardır. Striatumda serotonin salınımının kesilmesiyle 5-HT_{1A} reseptörünün uyarılması da katalepsiyi azaltabilir (96).

Dorsal rafeden serotonin nöronları substansiya nigra, ventral tegmentum, dorsal ve ventral striatum ve frontal kortekse projekte olur. Bu terminal alanlar 5-$HT_{1B/1D}$, 5-HT_{2A} ve 5-HT_3 reseptörlerini içerir. Serotonin dentritik nigral DA'in lokal salınımına neden olur (5). 5-HT_{2A} reseptörlerinin serotoninle stimulasyonu, substansiya nigradaki DA nöronlarının aktivitesini inhibe eder. 5-HT_{2A} reseptör antagonistleri ventral tegmental alan (VTA) ve substansiya nigra DA nöronlarının aktivitesini artırırlar ve böylece terminal alanlarda DA salınımı artar (97,98). VTA nöronları 5-HT_2 reseptör antagonistlerinin düşük konsantrasyonlarına cevap verir (99). 5-HT_{2A} reseptör antagonistleri aynı zamanda DA sinir terminallerindeki 5-HT_{2A} reseptörlerine doğrudan bir etkiyle prefrontal kortekste DA salınımını artırırlar (77,100). 5-HT_{2A} reseptör antagonistleri ayrıca VTA DA nöronlarının dikensi ateşlenmesini inhibe eden, azalmış prefrontal glutamerjik aktivitenin etkisini de önlerler. Bu, 5-HT_{2A} reseptör antagonistlerinin negatif semptomları azaltmasında bir mekanizma olabilir (100).

Mezolimbik sistemdeki DA'in tonik salınımı serotonin reseptörlerinin uyarılmasına bağlıdır (90). Böylece serotonin agonistleri, DA-nedenli DA sentezini ve salınımını güçlendirir. Serotonin antagonistleri tarafından bu etkinin bloke edilmesi onların negatif semptomları azaltma kabiliyetlerine katkıda bulunur.

Serotonerjik dorsal rafe nöronları, aynı zamanda dopaminerjik nöronları da regüle edebilir. Substansiya nigra ve ventral tegmentumdan DA nöronları DA D_2-benzeri reseptörlerin -DA D_1 benzeri değil- yüksek bir konsantrasyonda bulunduğu dorsal rafe nükleusuna projekte olurlar. Substansiya nigranın elektriksel uyarılması dorsal rafe nöronlarının inhibisyonuna neden olur. Dorsal rafedeki DA salınımı burada serotonin salınımını artırırken, striatumda azaltır (97). Bu etki selektif 5-HT_{1A} antagonisti WAY100135 ile ön tedavi yapılarak bloke edilebilir. Böylece D_2 reseptör uyarılmasının nöroleptikler tarafından inhibisyonu, striatumda serotonin salınımının artmasına neden olacaktır. Bu da striatumdaki 5-HT_{2A} reseptörlerinin uyarılmasını sağlayarak, onların EPS yan etkileri üzerine olan yükümlülüklerine yardım edecektir. Mezolimbik ve mezokortikal sistemlere serotonerjik projeksiyonların modülasyonu için benzer mekanizmaların olup olmadığı henüz bilinmiyor, fakat muhtemelen onlar da öyledir (2).

5-HT_2 reseptör proteininin yeni anatomiksel çalışmaları, DA-serotonin etkileşiminin postsinaptik elementlerde daha çok ortaya çıktığını göstermektedir. Garlow ve ark. (101) 5-HT_{2A} reseptörlerinin kaudat nükleus

internöronlarında ve bazı kortikal alanlarda bulunduğunu göstermişlerdir. En azından bazı DA reseptörlerinin benzer nöronal popülasyonlarda saptanmasından bu yana, kaudat nükleus internöronlarında ve diğer bölgelerde direkt 5-HT_{2A}/D_2 etkileşimlerinin ortaya çıkması daha akla yatkın hale gelmiştir. Şizofreninin olası heterojenitesi ve serotonerjik sistemin kompleksitesini kabul eden Meltzer ve Fatemi (11), bu sendromun güncel kriterlerini karşılayan tüm hastaların tipik olarak ortaya çıkan tek tip serotonerjik veya diğer nörotransmiter sistem anormalliğinin olmadığını öne sürmüşlerdir. Daha olası olan bir şey ise kognitif disfonksiyon ile disorganizasyon, negatif ve pozitif semptomlar, motor anormallikler, azalmış seksüel gelişim, uykusuzluk ve kompülsif davranış arasında değişen şizofreninin özel bulguları ve semptomları; kısmen spesifik ve tek ya da kombine serotonerjik anormalliklerin sonucudur. Bu hipotezi değerlendirmek için, sendromun gelişiminde değişik kademelerde şizofren hastaların geniş bir spektrumunda dopaminerjik aktivite ile ilişkide pre- ve postsinaptik serotonerjik işlevin kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerekecektir.

Bazı yazarlar serotonin-dopamin ilişkisini üç kademede ele alırlar: 1.kademe; DA ve serotoninin aralarındaki ilişkinin nöral, anatomik ve fizyolojik temelleri, 2. kademe; hayvan modelleri ve deneysel insan çalışmalarında gösterildiği gibi, serotonin-dopamin etkileşiminin işlevsel ilişkisi, 3. kademe; klozapin, risperidon gibi atipik nöroleptiklerin etkinliğinde serotonin-dopamin etkileşiminin rolü değerlendirilir (92).

Serotonerjik nöronlar da dopaminerjik nöronlar gibi ortabeyin dorsal ve median rafe nükleuslarından doğar. Dorsal rafe kortekse ve striatal bölgelere, median rafe ise limbik bölgelere projeksiyonlar gönderir (102).

Dorsal rafeden doğrudan substansiya nigraya projekte olan serotonerjik projeksiyonlar dopaminerjik nöronların ateşlenmesini inhibe ederler (10,102). Bu rafe-nigral nöronların çoğunluğu, rafe-striatal nöronların kollaterali olarak doğarlar; böylece ortabeyin ve terminal dopaminerjik işlevin modülasyonunun koordinasyonu için nöral bir zemin sağlarlar. Dorsal rafenin serotonerjik liflerinin uyarılmasıyla substansiya nigraya serotonin salınır. Bu olay, DA nöronlarının ateşlenmesinde bir azalma ile birliktedir ve substansiya nigradaki DA nöronlarının serotoninin inhibitör modülasyonu olarak da addedilen DA aracılıklı davranışları antagonize eder. Bu inhibitör etkinin DA nöronlarının somatodentritik yüzeyine yerleşmiş 5-HT_2 reseptörleri tarafından modüle edildiği belirlenmiştir (103,104). Beklendiği gibi, anatomiksel veya kimyasal lezyonlar rafe-nigral projeksiyonu kesebilir. 5-HT_{1A} reseptör agonistleri aynı

projeksiyonu işlevsel olarak inhibe edebilir veya 5-HT_2 reseptör antagonistleri DA sisteminin biyokimyasal ve işlevsel disinhibisyonuna yol açan rafe-nigral sistemin etkisini antagonize ederler (104-106).

Önbeyinde dopaminerjik işlevin serotonerjik inhibisyonu

İmmunohistokimyasal çalışmalar göstermiştir ki dorsal rafe nukleusundan çıkan serotonerjik nöronlar, medial önbeyin demeti yoluyla kesintisiz olarak striatuma ve kortekse projekte olurlar (102). Bu rafe-striatal nöronların uyarılması veya serotonerjik agonistlerin striatal olarak uygulanması, striatal nöronal ateşlenmenin inhibisyonuna neden olur ve tahminen de sinaptik DA miktarında bir azalmaya yol açar (107). Bu etkinin, 5-HT_2 reseptörleri aracılığıyla (108) ve azalmış bir salınımdan (109) veya yeterince gözlenmemiş olmasına rağmen terminallerdeki DA sentezinin azalmasından (105) dolayı ortaya çıktığı görünmektedir.

Serotonin-dopamin etkileşiminin işlevsel ilişkisi

EPS semptomlu hayvan modellerinde serotonin-dopamin etkileşiminin rolü

İnsanlarda görülen nöroleptik nedenli EPS semptomları striatumdaki D_2 reseptörlerinin tutulmasından dolayıdır (110). Benzer bir mekanizma gösteren hayvanlardaki nöroleptik nedenli katalepsi, ekstrapiramidal semptomları çalışmak için uygun bir model sağlar. Serotoninin dopaminerjik sisteme inhibitör bir etki göstermesinden dolayı, serotonin mekanizmasını inhibe eden manüplasyonların (rafe lezyonları, 5-HT_{1A} otoreseptör agonistleri veya 5-HT_2 antagonistleri) dopaminerjik sistemi disinhibe etmesi (inhibisyonu çözmesi) ve katalepsiyi hafifletmesi beklenecektir. Tersine, serotonerjik fonksiyonun artırılmasının (serotonin prekürsörleriyle, doğrudan agonistlerle veya selektif serotonin gerialım inhibitörleri-SSRI) dopaminerjik sistemi daha fazla inhibe etmesi ve katalepsinin kötüleşmesi beklenecektir. Bu fenomenin en erken çalışmalarından birinde Kostowski ve ark. (111) anatomiksel ve kimyasal rafe lezyonları için ardı sıra bir bulgu olarak teyid edilen, rodentlerde nöroleptik nedenli katalepsiyi önleyen ya da hafifleten rafe nükleusunun lezyonlarını gösterdiler.

Somatodentritik otoreseptörlere etkilerinden dolayı, 5-HT_{1A} reseptör agonistleri serotonerjik nöronların ateşlenmesini inhibe ederler. Rodentlerde yapılan bir çalışmada, katalepsi gelişimini önleme ve tersine çevirmede 5-HT_{1A} reseptör agonistlerinin faydalı bir etkisi bildirilmiştir (72) ve bu etki daha sonra,

ekstrapiramidal semptomların primat modellerinde de doğrulanmıştır (112). Bildirilen bu etki 5-HT_{1A} reseptörü için spesifiktir, zira diğer 5-HT_1 reseptör alttipleriyle gözlenmemiştir ve 5-HT_2 reseptöründen farklıdır. Bu bulgular bir 5-HT_{1A} agonisti ve bir D_2 antagonistinden oluşan bir kombinasyonun antipsikotik aktiviteden bağımsız olarak EPS semptomlarına yol açabileceğini gösterir (72). Bununla beraber, bizim bilgimize göre böyle çalışmalar insanlarda yoktur.

5-HT_2 antagonizminin rodentlerde katalepsiye etkisi ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada Maj ve ark. (113), bir 5-HT_2 antagonisti olan siproheptadinin katalepsiyi önlediğini bildirmişlerdir. Gerçi bu yorum sipraheptadinin antikolinerjik özellikleri nedeniyle kafa karıştırmıştır. Ardı sıra gelen 5-HT_2 antagonistlerin kullanıldığı çalışma raporlarıyla, 5-HT_2'nin katalepsiyi hafifletme rolüne sahip olduğunu doğrulamış (114) ve aynı zamanda 5-HT_2 antagonistlerinin katalepsiden başka diğer modellerde de DA-aracılıklı motor davranışı artırdığı gösterilmiştir (115). Diğer gruplar, benzer 5-HT_2 aktivitesine sahip ilaçlar ve benzer hayvan modelleri kullansalar bile, bu etkiyi bulmakta başarısız olmuşlardır (72). Ayrıca, ekstrapiramidal semptomların primat modellerindeki sonuçlar da uyuşmazlık göstermektedir: Cercopethius türlerinde 5-HT_2 antagonistlerinin faydalı bir etkisi bildirilmişken (116), Cebus türlerinde böyle etkiler saptanmamıştır (117).

Bulgulardaki bu uyuşmazlık, ekstrapiramidal semptomları çalışmak için kullanılan modeller içindeki farklı türler ve farklılıklar yanında, serotonin-dopamin etkileşimiyle ilgili farklılıkları da yansıtabilir. Bu sonraki öneri fizyolojik deneylerle gösterilerek desteklenmiştir. Bu deneylerde 5-HT_2 antagonizminin, D_2 antagonizmi parsiyel olduğunda onun işlevsel etkilerini hafifletebilirken; D_2 antagonizmi tam olduğunda D_2 blokajınının etkilerini geri çeviremediği saptanmıştır. Yakınlarda yapılan bir çalışmada da bir 5-HT_2 antagonisti olan ritanserinin düşük dozlarda kullanılan haloperidolün neden olduğu katalepsiyi antagonize etme yeteneği gösterirken; aşırı dozlardaki haloperidolün neden olduğu katalepside etkisiz olduğu bildirilmiştir (118). Böylece klinik bağlamda 5-HT_2 blokajının, D_2 blokajının etkilerinden sadece sınırlı bir korunma sağlayabileceği görüşü daha ağır basmaktadır.

Tartışmaya tamamen uygun olarak, serotonerjik agonistlerin DA sistemini daha fazla inhibe etmeleri ve ekstrapiramidal semptomların kötüleşmesi beklenir. Gerçekten de 5-hidroksitriptofan (serotonin prekürsörü) ve quipazin (direkt etkili bir agonist)'in, ratlarda haloperidol nedenli katalepsiyi kötüleştirdiği bildirilmiştir (119). Benzer şekilde SSRI'lar da rodentlerde ve her nekadar

etkileri türe özgü ise de primat modellerinde serotonerjik transmisyonu artırırlar ve ekstrapiramidal semptomları kötüleştirirler (116,117).

Özetle, serotonin sistemini inhibe eden manüplasyonlar (örn, rafe lezyonları, 5-HT_{1A} agonistleri ve 5-HT_2 antagonistleri) DA sistemini disinhibe eder ve nöroleptik-nedenli ekstrapiramidal semptomları hafifletmede indirekt bir yol olarak önerilebilirler.

İnsanlarda EPS semptomlarını hafifletmede serotonin-dopamin etkileşiminin rolü

Serotonin-dopamin etkileşimi için inandırıcı en erken delil Ceulemans ve ark. (120)'ndan gelmiştir. Onlar açık bir çalışmada, bir 5-HT_2 antagonisti olan setoperon ile şizofren hastaları tedavi etmişler ve ekstrapiramidal semptomlar üzerine faydalı bir etkiyi göstermişlerdir. Bu faydanın, çalışmada hastaların kullandığı tipik nöroleptiklerin kesilmesinden mi kaynaklandığı, yoksa setoperonun başlanmasından mı kaynaklandığı ise pek açık değildir. Daha sonra ise Reyntjens ve ark. (121) ve Bersani ve ark. (122)'nın daha spesifik bir 5-HT_2antagonisti olan ritanserini kullanıldıkları çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında ekstrapiramidal semptomlarda anlamlı bir düzelme gösterilmiştir. Nöroleptik nedenli akatizi (123) ve Parkinson hastalığında gözlenen tremor ve akinezide de ritanserinin faydalı etkileri bildirilmiştir (124). Silver ve ark. nöroleptik alan hastalardaki ekstrapiramidal semptomları hafifletmede sipraheptadinin -her nekadar 5-HT_2 blokajı rolünü antikolinerjik özellikleri karıştırsa da- faydalı bir eğilim gösterdiğini bildirmişlerdir (125). Aksine, Korsgaard ve Friis (126), çift-kör çaprazlama bir çalışmada mianserin kullanan nöroleptik nedenli parkinsonizmli hastalarda 5-HT_2 antagonizminin faydalı bir etkisini bulamamıştır.

En yaygın kullanılan serotonerjik agonistler olan SSRI'ların, akatiziye benzer bir sendrom oluşturdukları bilinir (127). Keza daha yeni çalışmalarda, SSRI'ların tremordan distonik reaksiyona kadar çeşitli ekstrapiramidal semptomları gösterdikleri bildirilmiştir (128,129). Epidemiyolojik çalışmalar SSRI nedenli EPS semptomlarının kesin, fakat nadir olduğunu ve bu ilaçlarla tedavi edilen 1000 bireyden 1'inde görüldüğünü bildirmektedir.

Negatif semptomlar ve serotonin-dopamin etkileşiminin rolü

Şizofreninin negatif semptomları emosyonel ve sosyal geriçekilmenin eşlik ettiği düzleşmiş afekt, aloji ve amotivasyon sendromunu içerir. Belirgin negatif

semptomları olan hastaların frontal lezyonlu hastalara benzerliği ve beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, negatif semptomları nöropsikiyatrik benzerlikleri açısından frontal disfonksiyona bağlarlar (130). Kabul edilir ki bu durum en azından prefrontal korteksteki kısmi bir hipodopaminerjik fonksiyonu yansıtabilir (131,132). Böyle bir model, prefrontal korteksteki dopaminerjik fonksiyonu artırarak negatif semptomların düzelebileceğini ön görür ve bir görüş olarak DA agonistlerinin kullanılmasının böyle bir başarıyı sağlayacağı düşünülür (133).

Dopaminerjik ileti üzerine serotonerjik etkinin inhibitör rolü dikkate alınarak, serotonin fonksiyonunu inhibe eden ilaçların verilmesinin prefrontal kortekste dopaminerjik iletiyi disinhibe edebileceği ve sonucunda negatif semptomları düzeltebileceği ileri sürülmüştür (134). Negatif semptomları düzelttiği düşünülen klozapin raporlarıyla desteklenmiş olan bu hipoteze göre, klozapin kullanımında tipik antipsikotiklerle görünmeyen bir etki olarak rodentlerin prefrontal korteksinde dopamin turnoverinde bir artış gözlenmiştir (135). Daha yeni çalışmalar (136,137), klozapinin bu özelliğinin 5-HT_2 antagonizmi ile açıklanabileceğini göstermektedir. Böylece, eğer negatif semptomlarda prefrontal korteksin rolüne ilişkin güncel spekülasyonlar doğruysa, 5-HT_2 antagonistleri dopaminerjik sisteme olan etkileri nedeniyle negatif semptomları hafifletebileceklerdir. Şüphesiz ki serotonerjik projeksiyonlar da dopaminerjik projeksiyonlara olan etkilerinden ayrı olarak, prefrontal nöronlara doğrudan inhibitör bir etkiye sahiptirler. Bu nedenle de hayvan modellerinde ve insanlarda negatif semptomlara 5-HT_2 blokörlerinin etkilerinden bazıları, prefrontal nöronlara dopamin-aracılıklı bir etkiden ziyade doğrudan bir etkiyi yansıtabilir (138).

Ceulemans ve ark. (120) bir serotonin antagonisti olan setoperone ile şizofren hastalarda emosyonel geri çekilme, otistik davranış ve disforide anlamlı bir düzelme göstermişlerdir. Reyntjens ve ark. (121), ritanserin ile yaptıkları çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarında sadece ritanserin kullanan hastalarda negatif ve afektif semptomlarda anlamlı bir düzelme bulmuşlardır. Bu bulgu afektif düzleşme ve sosyal ilişkilerde maksimum iyileşmenin kaydedildiği başka bir çalışma ile tekrarlanmıştır (70). Benzer sonuçlar negatif semptomların önplanda olduğu hastalarda, her nekadar histaminerjik ve kolinerjik etkileri karışsa da bir 5-HT_2 aktivitesine sahip olan siproheptadin ile de bildirilmiştir (125).

Silver ve Nassar (139), Spina ve ark. (68) ve Goff ve ark. (140) sürpriz bir şekilde, SSRI tedavisiyle negatif semptomlarda aynı derecede anlamlı

düzelmeler buldular. 5-HT_2 antagonistleri ve SSRI'lar serotonerjik sisteme ve serotonin-dopamin etkileşimiyle de dopaminerjik sisteme zıt etkilere sahiplerdir; öyleyse nasıl oluyor da her iki ilaç ta negatif semptomları düzeltiyor? Negatif semptom olarak tanımlananların aslında farklı fizyopatolojik antiteleri yansıttığı olasıdır (130,141). Bundan dolayı, hem SSRI'ların hem de 5-HT_2 antagonistlerinin her ikisinin de manifest negatif semptomları düzeltebildiği akla yatkındır: SSRI'lar negatif semptomların depresif komponentine, serotonin antagonistleri ise ekstrapiramidal komponentine etkili oluyor olabilir.

Nörogelişimsel bir bakış

Pek çok araştırmacı, şizofreninin belki de dopaminerjik nöronal sistemi içine alan nörogelişimsel bir hastalık olduğunu tahmin etmektedir. Bu açıdan, çok yakın zamanda Jackson ve Abercrombie (142) dopaminerjik terminallerin neonatal lezyonlardan sonra filizlenme gösterdiğini saptamışlardır. Yazarlar, doğumda dopamini boşaltılmış ratların yetişkin oldukları zaman değerlendirildiklerinde, serotonin salınımının çoğaldığını ve ketanserinin doğum sonrası neonatal DA-lezyonlu ratların hipermotilitesini bloke ettiğini gösterdiler. Bu sonuçlar 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptörlerinin işlevsel olarak aşırı duyarlılığına neden olabilen perinatal dönemdeki DA salınımının işlevsel bir eksikliğini ve yetişkinlikte çoğalmış serotonin salınımını göstermektedir (2).

Astrosit ve glialardaki 5-HT_{1A} reseptörleri, kortikal nöronların ve astrositlerin gelişimini regüle etmede önemli bir rol oynayan nörotropik faktör S-100B'nin salınımını regüle eder. Bu faktörleri salgılatan 5-HT_{1A} reseptörlerinin azalması, kortikal mantonun gelişimini önleyerek kortikal gelişime olumsuz ve derin etkileri olacaktır. Daha geç yaşam döneminde sürdürülen kortikal fonksiyonda 5-HT_{1A} reseptörünün rolü bilinmiyor. Roth ve ark. (78) önceden dikkatli bir şekilde hazırlanmış bir gösteride, geliştirilmiş 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörleri göstermişlerdir. 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerindeki belli başlı artışlar postnatal olarak 7 ve 14'ncü günler arasında ortaya çıkmış ve ardından da bu zamandan sonra 5-HT_{2A} reseptör ve mRNA düzeylerinde bir azalma görülmüştür. Postnatal 21'nci günden sonra 5-HT_{2A} veya 5-HT_{2C} reseptörlerinde veya mRNA düzeylerinde küçük değişiklikler bulunmuştur. 5-HT_{2A} reseptör gen ekspresyonunun ve reseptör düzeylerinin beyin serotonin düzeyleriyle regüle edilemediği ortaya çıkmıştır; neonatal 5,7-dihidroksitriptamin lezyonları yetişkin 5-HT_{2A} mRNA veya reseptörlerinin düzeylerini değiştirmemiştir.

Birlikte ele alındığında bu sonuçlar, ratların yakın perinatal periyodunun (insanlarda üçüncü trimestre eşdeğerdir); 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptör sisteminin hassas bir dönemini temsil ettiğini ve dopaminerjik -fakat serotonerjik değil- girdilerin 5-HT_{2A} reseptör aktivitesini regüle etmede önemli olabileceğini göstermektedir. Hem DA ve hem de serotonin, her ikisi de kortikal mantonun gelişimi için önemli olabilir. Daha sonra anlaşıldı ki şizofren hastalardaki kortikal anatomi ve işlevdeki anormallikler ve 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörleri ile ölçülen reseptör aktiviteleri erken beyin gelişimi dönemlerindeki bozulmaları yansıtabilir.

İleriye dönük öneriler

Özetle, insanlarda ekstrapiramidal semptomları hafifletmenin serotonin-dopamin etkileşimiyle olan fonksiyonel ilişkisi için inandırıcı kanıt, 5-HT_2 blokerlerinin eklendiği klinik çalışmalardan elde edilmiştir ve bu risperidonun üstün ekstrapiramidal semptom profiliyle desteklenmiştir. Geriye insanlarda hala, 5-HT_2 reseptör antagonizminin ekstrapiramidal semptomları nasıl önlediği veya hafiflettiği sorusu kalmıştır. Hayvan deneylerinden elde edilen veriler bize akla yatkın gelen iki hipotez kurmamıza izin vermektedir. Birlikte olan 5-HT_2 antagonizmi striatumda endojen DA salınımını yapabilecektir ki bu da striatumdaki nöroleptiği D_2 alanlarından söküp yer değiştirtecektir. Böyle bir hipotez 5-HT_2 antagonisti eklenmesinin D_2 tutulum eğrisinin sağa şift yaptıracağını ve böylece artan dozun ekstrapiramidal semptom eşiğini aşacağını öngörür (Hipotez I). Diğer taraftan, 5-HT_2 blokajı D_2 tutulumuna doğrudan bir etkisi olmaksızın kolinerjik veya GABAerjik mekanizmaları modüle ederek ekstrapiramidal semptomlar için eşiği yükseltebilir. Bu durumda, doz ilişkili D_2 tutulum eğrisinde bir değişiklik beklenmeyecektir. Fakat ekstrapiramidal semptomları oluşturan D_2 tutulum düzeyinin ekstrapiramidal semptom eşiğini geçebilecek kadar yüksek olması beklenecektir (Hipotez II). İnsanlarda D_2 blokajını ve endojen dopamine 5-HT_2 antagonizminin etkilerini in vivo olarak ölçmek ve klinik sonuçlarla ilişkilendirmek, günümüzde artık mümkündür. Bundan dolayı ekstrapiramidal semptomları hafifletmede serotonin-dopamin etkileşiminin rolüyle ilgili bu iki hipotez oldukça test edilebilir olup, gelecek araştırmaların onları adres alacağı ümit edilmektedir.

Serotonin-dopamin etkileşiminin ikinci major terapötik rolü negatif semptomların hafiflemesindedir. Klinik veriler 5-HT_2 antagonistleriyle negatif semptomlardaki iyileşmeyi gösterebilmektedir, fakat negatif semptomlarda birincil ve ikincil düzelmeler arasındaki ayrım mümkün değildir. Gene de serotonin-dopamin etkileşimi, negatif semptomları hafifletmede nasıl yardım

ediyor? Negatif semptomların prefrontal korteksteki hipodopaminerjik işlevin sonucu olduğu varsayılır. 5-HT_2 antagonizminin dopaminerjik sistemi disinhibe ederek, prefrontal kortekste dopaminerjik iletinin çoğalmasına yol açacağı ve sonunda negatif semptomlarda hafifleme olacağı varsayılmıştır. Her nekadar güncel beyin görüntüleme teknikleri, striatumda DA reseptörlerinin ölçümüne izin veriyorsa da prefrontal kortekste D_2 reseptörlerini veya dopamin düzeylerini değerlendirme metodları hala emekleme düzeyindedir. Bundan dolayı, insanlarda serotonin-dopamin etkileşiminin bu yönünün araştırılması, kortikal DA sisteminin geçerli in vivo ölçümlerinin gelişmesini bekleyecektir.

Serotonin-dopamin etkileşimine dair yukardaki açıklamalar, bu etkileşimin beynin farklı bölgelerinde farklı sonuçlarının olduğunu göstermektedir. Klasik olarak antipsikotik etkinin, mezolimbik sistemdeki dopaminerjik işlevin inhibe edilmesi sonucu olduğu kabul edilir ve striatum ile prefrontal bölgedeki benzer inhibisyon sırasıyla ekstrapiramidal semptomların ve negatif semptomların alevlenmesine veya ortaya çıkmasına yol açar. Burada serotonin-dopamin etkileşim profiline sahip olan antipsikotiklerin striatumda ve prefrontal kortekste dopamin sistemini disinhibe ederek ekstrapiramidal semptomları ve negatif semptomları hafifleteceği ileri sürülebilir. Bununla beraber, mezolimbik alanlardaki benzer bir disinhibisyon birincil antipsikotik etkiyi önleyecektir. Bundan dolayı, hem kalitatif hem de kantitatif olarak striatum ve prefrontal korteksteki etkisinden farklı olan dopamin sistemine serotoninin etkisini; sadece mezolimbik alanlarda değil, hep birlikte tüm alanlarda gösterebilmeyi sağlamak gereklidir.

Temel ve klinik açıdan serotonin-dopamin etkileşiminin yaygın olarak çalışılması, şizofreninin farmakoterapisinde de belirgin ve yapısal bir değişmeyi getirecektir. Yeni reseptör alttiplerinin keşfi ve onların işlevsel ilgilerinin daha iyi anlaşılması, eldeki mevcut bilginin sürekli yeniden gözden geçirilmesini gerektirecektir. Bununla beraber, test edilebilir hipotezlerin özelleştirilmesi ve serotonin-dopamin etkileşiminin terapötik faydalarını anlamaya mantıklı bir çatı kurmak için, gerçekler yeterince tutarlıdır.

Sonuçlar

Bilinen şudur ki şizofreninin patojenezi ve tedavisinde serotoninin rolü açık ve nettir. Pek çok araştırmacı tarafından şizofrenide birkaç serotonin reseptöründe kantitatif farklılıklar bulunmuştur. Nöroendokrin yükleme çalışmaları, 5-HT_{2A} reseptörlerinin değişmiş bir duyarlılığı ile uyumludur. İlaveten, pek çok tipik ve atipik antipsikotik ajan serotonin (özellikle 5-HT_{2A}) reseptörlerine yüksek

afinite ile bağlanır. Serotoninerjik sistemlerdeki değişmeler şizofreninin spesifik semptomlarıyla koreledir ve 5-HT_{2A} antagonistik işlevi olan yeni antipsikotik ajanlar negatif semptomları ve tedaviye-dirençli şizofreniyi tedavi etmede nöroleptiklere üstün olarak görünürler. 5-HT_{2A} reseptörlerinin işlevsel blokajı, in vivo olarak atipik antipsikotik ajanlarla tedavi edilen hastalarda ortaya çıkar ve hayvan farmakolojik çalışmaları, serotonin sisteminin in vivo dopaminerjik tonus regülatörlerinden biri olarak hizmet edebileceği görüşü ile uyumludur. Açıkça denebilir ki şizofreninin etyolojisi ve/veya tedavisinde serotoninin rolünü destekleyen büyük miktarda ve uygun bilgi vardır. Şizofreninin etyopatojenezinde ve/veya tedavisinde farklı serotonin reseptörlerinin rollerini inceleyen yeni çalışmalar muhtemelen daha üretken sonuçlar verecektir.

Kaynaklar

1. Cravchik A, Goldman D. Neurochemical individuality: Genetic diversity among human dopamine and serotonin receptors and transporters. Arch of Gen Psychiatry 2000;57:1105-1116
2. Roth BL, Meltzer HY. The role of serotonin in schizophrenia, in Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress: An Official Publication of the American College of europsychopharmacology. Edited by Bloom FE, Kupfer DJ, New York, Raven Press, 1995:1215-1228
3. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, Houle S. 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: A PET investigation. The American Journal of Psychiatry 1998; 155:921-928
4. Gaddum JH, Hameed KA. Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. Br J Pharmacol 1954; 9:240-248
5. Wooley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. Proc Natl Acad Sci USA 1954;40: 228-231
6. Abraham HD, Aldridge AM, Gorgia P. The psychopharmacology of hallucinogens. Neuropsychopharmacology 1996; 14:285-298
7. Glennon RA. Do classical hallucinogens act as 5-HT2 agonists or antagonists? Neuropsychopharmacology 1990;3:509–517
8. Meltzer HY, Matsubara S, Lee J-C. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values. J Pharmacol Exp Ther 1989;251:238–246
9. Breier A. Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. Schizophr Res 1995; 14:187-202
10. Fibiger HC, Miller JJ. An anatomical and electrophysiological investigation of the serotonergic projection from the dorsal raphe nucleus to the substantia nigra in the rat. Neuroscience 1977; 2: 975-987
11. Meltzer HY, Fatemi SH. The role of serotonin in schizophrenia and the mechanism of action of antipsychotic drugs. Serotonergic mechanisms. In: Antipsychotic treatment. Kane JM, Moller H-J, Awouters F. (eds), New York: Marcel Dekker, 1996;77-107

12. Maes M, Meltzer HY. Effects of meta-chlorophenylpiperazine on neuroendocrine and behavioral responses in male schizpherenic patients and normal volunteers. Psychiatry Res 1996;64:147-169
13. Bradley PB, Engel G, Feniuk W, Fozard JR, Humphrey PP, Middlemiss DN, Mylecharane EJ, Richardson BP, Saxena PR. Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. Neuropharmacology 1986;25:563-576
14. Barnes NM, Sharp T.A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology 1999;38:1083-1152
15. Blows WT. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. J Neurosci Nurs. 2000;32:234-238
16. Burnet PWK, Eastwood SL, Harrison PJ. 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1996;15:442–455
17. Hashimoto T, Kitamura N, Kajimoto Y, Shirai Y, Shirakawa O, Mita T, Nishino N, Tanaka C. Differential changes in serotonin 5-HT1A and 5-HT2 receptor binding in patients with chronic schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 1993;112(Suppl 1): S35–S39
18. Simpson MDC, Lubman DI, Slater P, Deakin JFW. Autoradiography with [3H]-8-OH-DPAT reveals localized increases in ventral prefrontal cortex in schizophrenia. Biol Psychiatry 1996;39:919–928
19. Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, Nohara S, Uehara T, Kurachi M, Meltzer HY. Effect of adjunctive treatment with serotonin-1A agonist tandospirone on memory functions in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2000;20:386–388
20. Joyce JN, Shane A, Lexow N, Winokur A, Casanova MF, Kleinman JE. Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenics. Neuropsychopharmacology 1993; 8:315–336
21. Lee MA, Meltzer HY. 5-HT1A receptor dysfunction in female patients with schizophrenia. Biological Psychiatry 2001;50:758-766
22. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. Neuropsychopharmacology 1999;21(Suppl 2): 106S–115S
23. Elliott J, Reynolds GP.Agonist-stimulated GTPgamma [35S] binding to 5-HT (1A) receptors in human post-mortem brain. Eur J Pharmacol 1999;386: 313–315
24. Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, Chaput C, Touzard M, Verriele L, Audinot V, Millan MJ. Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT1A receptors: A [35S] GTPgamma S binding study. Eur J Pharmacol 1998;355 :245–256
25. Wadenberg ML, Hillegaart V. Stimulation of median, but nor dorsal, raphe 5-HT1a autoreceptors by the local application of 8-OH-DPAT reverses raclopride-induced catalepsy in the rat. Neuropharmacology 1995;34:495–499
26. Winsauer PJ, Rodriquez FH, Cha AE, Moerschbaechen JM. Full and partial 5-HT1A receptor agonists disrupt learning and performance in rats. J Pharmacol Exp Ther 1999; 288:335–347
27. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Laughlin IA, Fowler WL, Meltzer HY. 5-HT2A and D2 receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT1A receptor activation: A possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. J Neurochem 2001; 76:1521–1531

28. Rigdon GC, Weatherspoon JK. 5-hydroxytryptamine 1a receptor agonists block prepulse inhibition of acoustic startle reflex. J Pharmacol Exp Ther 1992;263: 486–493
29. Rollema H, Lu Y, Schmidt AW. Clozapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT1A receptor activation. Eur J Pharmacol 1997; 338: 3–5
30. Bagdy G. Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C receptor-mediated oxytocin, prolactin and ACTH/corticosterone responses. Behav Brain Res 1996;73: 277–280.
31. Bill DJ, Knight M, Forster EA, Fletcher A. Direct evidence for an important species difference in the mechanism of 8-OH-DPAT induced hypothermia. Br J Pharmacol 1991;103:1857–1864
32. Knapp DJ, Overstreet DH, Crews FT. Brain 5-HT1A receptor autoradiography and hypothermic responses in rats bred for differences in 8-OH-DPAT sensitivity. Brain Res 1998;782:1–10
33. Lesch KP, Mayer S, Disselkamp-Tietze J, Hoh A, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. 5-HT1A receptor responsivity in unipolar depression. Evaluation of ipsapirone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls. Biol Psychiatry 1990;28: 620–628
34. Yazıcı O, Hızal A, Eroğlu L ve ark. Nöroleptiklere bağlı hipokenitik rijid belirtiler : EMG'de sessiz süre ile BOS'ta HVA ve 5- HIAA ilişkisi. XXI. Ulusal Psik. ve Nör. Bilimler Kongre kitabı Ünal M. (Ed), Mersin, 1985:204
35. Bowers MB Jr. Clinical measurements of central dopamine and 5-hydroxytryptamine metabolism: reliability and interpretation of cerebrospinal fluid acid monoamine metabolite measures. Neuropharmacology 1972;11:101-111
36. Potkin SG, Weinberger DR, Linnoila M, Wyatt RJ. Low CSF 5-hydroxyindoleacetic acid in schizophrenic patients with enlarged cerebral ventricles. Am J Psychiatry 1983;140:21-25
37. Bleich A, Brown SL, Kahn R, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. Schizophr Bull 1988;14:297-315
38. Tuckwell HC, Koziol JA. On the concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid in schizophrenia: A meta-analysis. Psychiatry Res 1996;59:239-244
39. Lindstrom L. Low HVA and normal 5HIAA CSF levels in drug-free schizophrenic patients compared to healthy volunteers: correlations to symptomatology and family history.Psychiatry Res 1985;14:265-273
40. Gattaz WF, Waldmeier P, Beckmann H. CSF monoamine metabolites in schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 1982;66:350-360
41. Ninan PT, van Kammen DP, Scheinin M, Linnoila M, Bunney WE Jr, Goodwin FK. CSF 5-hydroxyindoleacetic acid levels in suicidal schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1984;141:566-569
42. DeLisi LE, Neckers LM, Weinberger DR, Wyatt RJ.Increased whole blood serotonin concentrations in chronic schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1981;38:647-650.
43. Potkin SG, Cannon-Spoor HE, DeLisi LE, Neckers LM, Wyatt RJ.Plasma phenylalanine, tyrosine, and tryptophan in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1983;40:749-752
44. Sedvall G. Serotonin metabolite concentrations in cerebrospinal fluid from schizophrenic patients-relationships to family history. Adv Exp Med Biol 1981;133:719-725
45. Csernansky JG, King RJ, Faustman WO, Moses JA, Poscher ME, Faull KF. 5-HIAA in cerebrospinal fluid and deficit schizophrenic characteristics. Br J Psychiatr 1990;156:501–507

46. Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. Arch Gen Psychiatry 1988;45:609–615
47. Lindström LH, Wieselgren IM, Klockhoff I, Svedberg A. Relationship between abnormal brainstem auditory-evoked potentials and subnormal CSF levels of HVA and 5-HIAA in first-episode schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1990;28:435–442
48. Lewine RR, Risch SC, Risby E, Stipetic M, Jewart RD, Eccard M, Caudle J, Pollard W. Lateral ventricle-brain ratio and balance between CSF HVA and 5-HIAA in schizophrenia. Am J Psychiatry 1991;148:1189–1194
49. Hsiao JK, Potter WZ, Agren H, Owen RR, Pickar D. Clinical investigation of monoamine neurotransmitter interactions. Psychopharmacology 1993;112:76–84
50. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapaport MH. Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine. Arch Gen Psych 1992;49:345–353
51. Arora RC, Meltzer HY. Serotonin2 receptor binding in blood platelets of schizophrenic patients. Psychiatry Res 1993;47:111-119
52. Ostrowitzki S, Rao ML, Redei J, Andres AH. Concurrence of cortex and platelet serotonin 2 receptor binding characteristics in the individual and the putative regulation by serotonin. J Neural Transm 1993;93;27-35
53. Grahame-Smith DG, Geaney DP, Schachter M, Elliott JM. Human platelet 5-hydroxytryptamine receptors: binding of [3H]-LSD. Effects of chronic neuroleptic and antidepressant drug administration. Experentia 1988;44:142–145
54. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji 3. cilt., Ankara, 1986:1956
55. Kaiya H, Takeuchi K, Namba M, Imai A, Nakashima S, Nozawa Y. Abnormal phosphatidylinositol-cycle of platelet membrane in schizophrenia--a preliminary study. Folia Psychiatr Neurol Jpn 1984;38:437-444
56. Rotman A, Zemishlany Z, Munitz H, Wijsenbeek H. The active uptake of serotonin by platelets of schizophrenic patients and their families: possibility of a genetic marker.Psychopharmacology (Berl) 1982;77:171-174
57. Wood PL, Suranyi-Cadotte BE, Nair NP, LaFaille F, Schwartz G. Lack of association between [3H]imipramine binding sites and uptake of serotonin in control, depressed and schizophrenic patients. Neuropharmacology 1983;22:1211-1214
58. Kleinman JE, Weinberger DR, Rogol AD, Bigelow LB, Klein ST, Gillin JC, Wyatt RJ. Plasma prolactin concentrations and psychopathology in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1982;39:655-657
59. Kemali D, Maj M, Ariano MG, Arena F, Lovero N.24-hour plasma levels of prolactin, cortisol, growth hormone and catecholamines in schizophrenic patients. Neuropsychobiology 1985;14:109-114
60. Owen F, Ferrier IN, Poulter M, Crow TJ. Hydroxy-indole-o-methyltransferase activity in human pineals: a comparison of controls and schizophrenics. Clin Endocrinol (Oxf) 1983;19:313-317
61. Maurizi CP. The pathophysiology of enlarged ventricles in normal pressure communicating hydrocephalus and schizophrenia: a possible therapeutic role for melatonin.Med Hypotheses 1987;23(1):61-66.
62. Kamback DO, Rich RA, Relkin R. Effect of pinealectomy on fatty acid composition of rat brain myelin. Endocrinology 1982;110:907-909

63. Sandyk R, Kay SR. Pineal melatonin in schizophrenia: a review and hypothesis. Schizophr Bull 1990;16:653-662
64. Soper HV, Elliott RO, Rejzer AA, Marshall BD. Effects of fenfluramine on neuropsychological and communicative functioning in treatment-refractory schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1990;10:168–175
65. Marshall BD Jr, Glynn SM, Midha KK, Hubbard JW, Bowen LL, Banzett L, Mintz J, Liberman RP. Adverse effects of fenfluramine in treatment refractory schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 1989;9:110–115
66. Kolakowska T, Cowen PJ, Murdock P. Endocrine responses to tryptophan infusion in schizophrenic patients treated with neuroleptics. Psychoneuroendocrinology 1987;12:193–202
67. Collu M, Poggiu AS, Devoto P, Serra G. Behavioral sensitization of mesolimbic dopamine D2 receptors in chronic fluoxetine-treated rats. Eur J Pharmacol 1997; 322:123-127
68. Goff DC, Midha KK, Ofra S-S, Hubbard JW, Amico E. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. Psychopharmacology 1995;117:417-423
69. Heimke C, Weigmann H, Hartter S, Dahmen N, Wetzel H, Muller H. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. J Clin Psychopharmacol 1994;14:279-281
70. Silver H, Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: An add-on double blind, placebo study. Biol Psychiatry 1991;38:698-704
71. Sharma RP, Shapiro LE. The 5-HT1A receptor system: Possible implications for schizophrenic negative symptomatology. Psychiatr Ann 1996;26:88-92
72. Wadenberg ML. Antagonism by 8-OH-DPAT, but not ritanserin, of catalepsy induced by SCH 23390 in the rat. J Neural Transm 1992;89:49–59
73. Krystal JH, Seibyl JP, Price LH, Woods SW, Heninger GR, Aghajanian GK, Charney DS. m-Chlorophenylpiperazine (MCPP) effects in neuroleptic-free schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatr 1993;50:624–635
74. Meltzer HY. Clozapine: clinical advantages and biological mechanisms. In: Schulz SC, Tamminga C. (eds), Schizophrenia: a scientific focus. Oxford University Press, New York; 1989:302–309
75. Lee HS, Song DH, Kim JH, Lee YM, Han ES, Yoo KJ. Cyproheptadine augmentation of haloperidol in chronic schizophrenic patients: a double-blind placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 1995;10:67-72
76. Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R, Mason EA, Cola PA. Relapse following clozapine withdrawal: effect of neuroleptic drugs and cyproheptadine. Psychopharmacology 1996;124:176-187
77. Pilowsky LS, costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Murray RM, Kerwin RW. D2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1994;164:16-26
78. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, Uluer A, Monsma FJ Jr, Shen Y, Meltzer HY, Sibley DR. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine6 (5-HT6) and 5-hydroxytryptamine7 (5-HT7) receptors. J Pharmacol Exp Ther 1994;268:1403–1410
79. Shen Y, Monsma FJ, Metcalf MA, Jose PA, Hamblin MW, Sibley DR. Molecular cloning and expression of a 5-HT7 serotonin receptor subtype. J Biol Clin 1993;268:18200–18204

80. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. Psychopharmacology 1996;124:57-73
81. Whitaker PM, Crow TJ, Ferrer IN. Tritiated LSD binding in frontal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psych 1981;38:278–280
82. Mita T, Hanada S, Nishino N, Kuno T, Nakai H, Yamadori T, Mizoi Y, Tanaka C. Decreased serotonin S2 and increased dopamine D2 receptors in chronic schizophrenics. Biol Psychiatry 1986;21:1407–1414
83. Laruelle M, Abi-Dargham A, Casanova MF, Toti R, Weinberger DR, Kleinman JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. A postmortem study. Arch Gen Psych 1993;50:810–818
84. Hashimoto T, Nishino N, Nakai H, Tanaka C. Increase in serotonin 5-HT2A receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia. Life Sci 1991;48:355–363
85. Dean B, Opeskin K, Pavey G, Naylor L, Hill C, Keks N, Copolov DL. [3H] Parozetine binding is altered in hippocampus but not the frontal cortex or caudate nucleus from subjects with schizophrenia. J Neurochem 1995;64:1197-1202
86. Stockmeier CA, DiCarlo JJ, Zhang Y, Thompson P, Meltzer HY. Characterization of typical and atypical antipsychotic drugs based on in vivo occupancy of serotonin2 and dopamine2 receptors. J Pharmacol Exp Ther 1993;266:1374–1384
87. Goyer PF, Berridge MS, Morris ED, Semple WE, Compton-Toth BA, Schulz SC, Wong DF, Miraldi F, Meltzer HY. PET measurements of neuoreceptor occupancy by typical and atypical neuropleptics. J Nucl Med 1996;37:1122-1127
88. Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B. Positron emmission tomography studies on D2 and 5-HT2 receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1995;15:19-23
89. Iyo M, Nishio M, Itoh T, Fukuda H, Suzuki K, Yamasaki T, Fukui S, Tateno Y. Dopamine D2 and serotonin S2 receptors in susceptibility to methamphetamine psychosis detected by positron emission tomography. Psychiatry Res 1993;50:217-231
90. Abi-Dargham A, Laruell M, Aghajanian GK, Charney D, Krystal J. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. Neuropsychiatr Clin Neurosci 1997;9:1-17
91. Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. Psychopharmacology 1989;99:18–27
92. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interactions and its relevance to schizophrenia. Am J Psychiatry 1996;153:466-476
93. Schmidt CJ, Sorensen SM, Kehne JH, Carr AA, Palfreyman MG. The role of 5-HT2A receptors in antipsychotic activity. Life Sci 1995;56:2209-2222
94. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neutrons. Science 1975; 188:1217-1219
95. Costall B, Naylor RJ, Marsden CD, Pycock CJ. Serotoninergic modulation of the dopamine response from the nucleus accumbens. J Pharm Pharmacol 1976;28:523-526
96. Hicks PB. The effect of serotonergic agents on haloperidol-induced catalepsy. Life Sci 1990;47:1609-1615
97. Ferre S, Cortes R, Artigas F. Dopaminergic regulation of the serotonergic raphe-striatal pathway; microdialysis studies in freely moving rats. J Neurosci 1994;14:4839-4846

98. Nisstriandt H, Waters N, Hyarth S. The influence of serotonergic drugs on dopaminergic neurotransmission in rat substantia nigra, striatum and limbic forebrain in vivo. N-S Arch Pharmacol 1992;346:12–19
99. Goldstein JM, Litwin LC, Sutton EB, Malick JB. Effects of ICI 169, 369, a selective serotonin2 antagonists, in electrophysiological tests predictive of antipsychotic activity. J Pharmacol Exp Ther 1989;249:673-680
100. Svensson TH, Mathe JM, Andersson JL, Nomikos GG, Hildebrand BE, Marcus M. Mode of action of atypical neuroleptics in relatin to the phencyclidine model of schizophrenia: role of 5-HT2 receptor and alpha 1-andrenoceptor antagonism. J Clin Psychopharmacol 1995;15:11S-18S
101. Garlow S, Morilak D, Dean RS, Roth BL, Ciaranello RD. Production and characterization of an antibody for the 5-HT2 receptor which labels a subpopulation of rat forebrain neurons. Brain Res 1993;615:113–120
102. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and action of the brain serotonin system. Physiol Rev 1992; 72:165-229
103. Kelland MD, Freeman AS, Chiodo LA. Serotonergic afferent regulation of the basic physiology and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons. J Pharmacol Exp Ther 1990;253:803-811
104. Ugedo L, Grenhoff J, Svensson TH. Ritanserin, a 5-HT sub 2 receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition. Psychopharmacology (Berl) 1989; 98:45-50
105. Giambalvo C, Snodgrass SR. Biochemical and behavioral effects of serotonin neurotoxins on the nigrostriatal dopamine system: comparison of injection sites. Brain Res 1978; 152:555-566
106. Arborelius L, Chergui K, Murase S, Nomikos GG, Hook BB, Chouvet G, Hacksell U, Svensson TH: The 5-HT sub 1A receptor selective ligands, (R)-8-OH-DPAT and (S)-UH-301, differentially affect the activity of midbrain dopamine neurons. Arch Pharmacol 1993; 347:353-362
107. Williams J, Davies JA. The involvement of 5-hydroxytryptamine in the release of dendritic dopamine from slices of rat substantia nigra. J Pharm Pharmacol 1983; 35:734-737
108. Muramatsu M, Tamaki-Ohashi J, Usuki C, Araki H, Chaki S, Aihara H. 5-HT sub 2 antagonists and minaprine block the 5-HT-induced inhibition of dopamine release from rat brain striatal slices. Eur J Pharmacol 1988; 153:89-95
109. Saller CF, Czupryna MJ, Salama AI. 5-HT sub 2 receptor blockade by ICI 169,369 and other 5-HT sub 2 antagonists modulates the effeas of D-2 dopamine receptor blockade. J Pharmacol Exp Ther 1990; 253:1162-1170
110. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D sub 1 and D sub 2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:538-544
111. Kostowski W, Gumulka W, Cxlonkowski A. Reduced cataleptogenic effects of some neuroleptics in rats with lesioned midbrain raphe and treated with p-chlorophenylalanine. Brain Res 1972; 48:443-446
112. Liebman JM, Gerhardt SC, Gerber R. Effects of 5-HT sub 1A agonists and 5-HT sub 2 antagonists on haloperidol-induced dyskinesias in squirrel monkeys: no evidence for reciprocal 5-HT-dopamine interaction. Psychopharmacology (Berl) 1989; 97:456-461

113. Maj J, Sarnek J, Klimek V, Rawlow A. On the anticataleptic action of cyproheptadine. Pharmacol Biochem Behav 1976; 5: 201-205
114. Bethany S, Neal-Beliveau JN, Lucki J, Lucki I. Serotonergic involvement in haloperidol-induced catalepsy. J Pharmacol Exp Ther 1993; 265:207-217
115. Yamaguchi K, Nabeshima T, Kameyama T. Potentiation of phencyclidine-induced dopamine-dependent behaviors in rats after pretreatments with serotonin depletors. J Pharmacobiodyn 1986; 9:479-489
116. Korsgaard S, Gerlach J, Christensson E. Behavioral aspects of serotonin-dopamine interaction in the monkey. Eur J Pharmacol 1985;118:245-252
117. Povlsen UJ, Noring U, Laursen AL, Korsgaard S, Gerlach J. Effects of serotonergic and anticholinergic drugs in haloperidol-induced dystonia in Cebus monkeys. Clin Neuropharmacol 1986; 9:84-90
118. Bligh-Glover W, Jaskiw GE, Vrtunski B, Ubogy D, Meltzer HY. 5HT sub 2 -receptor antagonists can attenuate submaximal haloperidol-induced catalepsy in rats. Schizophr Res 1995; 15:153-154
119. Balsara JJ, Jadhav JH, Chandorkar AG. Effect of drugs influencing central serotonergic mechanisms on haloperidol-induced catalepsy. Psychopharmacology (Berl) 1979; 62:67-69
120. Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, Reyntjens AJ, Janssen PA: Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. Psychopharmacology (Berl) 1985; 85:329-332
121. Reyntjens A, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, Bussche GV. Thymosthenic effects of ritanserin (R 55667), a centrally acting serotonin-S sub 2 receptor blocker. Drug Development Res 1986; 8: 205-211
122. Bersani G, Grispini A, Marini S, Pasini A, Valducci M, Ciani N: 5-HT sub 2 antagonist ritanserin in neuroleptic-induced parkinsonism: a double-blind comparison with orphenadrine and placebo. Clin Neuropharmacol 1990; 13:500-506
123. Miller CH, Hummer M, Pycha R, Fleischhacker WW. The effect of ritanserin on treatment-resistant neuroleptic induced akathisia: case reports. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1992; 16:247-251
124. Henderson J, Yiannikas C, Graham JS. Effect of ritanserin, highly selective 5-HT sub 2 receptor antagonist, on Parkinson's disease. Clin Exp Neurol 1992; 29:277-282
125. Silver H, Blacker M, Weller MP, Lerer B. Treatment of chronic schizophrenia with cyproheptadine. Biol Psychiatry 1989; 25: 502-504
126. Korsgaard S, Friis T. Effects of mianserin in neuroleptic-induced parkinsonism. Psychopharmacology (Berl) 1986; 88:109-111
127. Hamilton MS, Opler LA. Akathisia, suicidality, and fluoxetine. J Clin Psychiatry 1992; 53:401-406
128. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. Am J Psychiatry 1995; 152:122-125
129. Arya DK. Extrapyramidal symptoms with selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry 1994; 165:728-733
130. Andreasen NC, Nopoulos P, Schultz S, Miller D, Gupta S, Swayze V, Flaum M. Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. Acta Psychiatr Scand Suppl 1994;384:51-59
131. Deutch AY. The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex: interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. J Neural Transm Suppl 1992;36:61-89

132. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, antipsychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. Schizophr Res 1995; 16:87-110
133. Rao ML, Moller HJ. Biochemical findings of negative symptoms in schizophrenia and their putative relevance to pharmacologic treatment: a review. Neuropsychobiology 1994; 30: 160-172
134. Moghaddam B. Preferential actiuation of cortical dopamine neurotransmission by clozapine: functional significance. J Clin Psychiatry 1994; 55:27-29
135. Nomikos GG, Iurlo M, Andersson JL, Kimura K, Svensson TH. Systemic administration of amperozide, a new atypical antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. Psychopharmacology (Berl) 1994; 115: 147-156
136. Schmidt CJ, Fadayel GM. The selective 5-HT sub 2A receptor antagonist, MDL 100,907, increases dopamine efflux in the prefrontal cortex of the rat. Eur J Pharmacol 1995; 273:273-279
137. Mantz J, Godbout R, Tassin JP, Glowinski J, Thierry AM. Inhibition of spontaneous and evoked unit activity in the rat medial prefrontal cortex by mesencephalic raphe nuclei. Brain Res 1990;524:22-30
138. Duinkerke SJ, Botter PA, Jansen AA, van Dongen PA, van Haaften AJ, Boom AJ, van Laarhoven JH, Busard HL. Ritanserin, a selective 5-HT sub 2 /5-HT sub 1c , antagonist, and negative symptoms in schizophrenia: a placebo-controlled double-blind trial. Br J Psychiatry 1993; 163:451-455
139. Spina E, Dedomenico P, Ruello C, Longobardo N, Gitto C, Ancione M, Dirosa AE, Caputi AP. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. Int Clin Psychopharmacol 1994; 9:281-285
140. Schooler NR. Deficit symptoms in schizophrenia: negative symptoms versus neuroleptic-induced deficits. Acta Psychiatr Scand 1994; 89:21-26
141. Jackson D, Abercrombie O. In vivo neurochemical evaluation of striatal serotonergic hyperinnervation in rats depleted of dopamine at infancy. J Neurochem 1992;58:890–897
142. Roth BL, Ciaranello RD, Meltzer HY. Binding of typical and atypical antipsychotic agents with transiently expressed 5-HT1C receptors. J Pharmacol Exp Ther 1992;260:1361–1365

Bölüm 17

NÖROPEPTİDLER

Doç. Dr. Servet EBRİNÇ, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Nöropeptitler büyük moleküllerdir. Her bir peptit molekülü birkaç aminoasit ünitesi veya rezidülerinden oluşur. Temel olarak, aminoasitler küçük moleküllerdir. Art arda dizilen yaklaşık 50 aminoasit peptid olarak adlandırılırken, proteinler 50'den fazla rezidüyi içeren moleküllerdir. İlaveten, proteinler ve aminoasitler arasında birtakım farklar vardır. Klasik nörotransmiterlerin aksine, nöropeptitler nöronun somasında sentezlenirler. Bir peptiti hangi aminoasitlerin oluşturacağını tayin eden kod, hücrenin DNA'sında gizlidir. DNA üretilecek olan peptit için bir şablon olarak görev yapar ve hücrenin nükleusunda lokalizedir.

Peptit molekülleri hazır hale gelince, veziküller halinde paketlenerek akson boyunca hücrenin terminallerine taşınır. Klasik transmiter vezikülleriyle karşılaştırıldığında, nöropeptit vezikülleri daha büyüktür. Nöropeptitlerin sayısı hala artmaktadır. Günümüzde nöronal haberci olarak çalıştığı bilinen 50'ye yakın nöropeptit vardır. Somatostatin, oksitosin, vazopressin, büyüme hormonu, prolaktin, insulin, P maddesi, gastrin, kolesistokinin, nöropeptit Y, bradikinin, galanin, enkefalin ve dinorfin bunlardan birkaçıdır (1) (Tablo 1).

Periferik sinir ve gastroentestinal dokularındaki bazı peptitler merkezi sinir sistemi (MSS)'nde de nörotransmiter gibi davranır. Şizofrenili hastaların postmortem beyin örneklerinde kolesistokinin (CCK) mRNA, CCK reseptör mRNA, nörotensin reseptör, P maddesi reseptör, somatostatin, nöropeptit Y ve vazoaktif intestinal peptit gibi peptitlerle ilgili bazı moleküler anormallikler gözlenmiştir. Bu peptitlerin bazıları hayvan deneylerinde antipsikotik etkiye sahiptir ve eksojen olarak verilen CCK, insanlarda da antipsikotik etki göstermektedir (1).

Hipotalamus ve hipofiz kaynaklı bazı hormonların, MSS işlevlerini yürütmekle görevli peptitlerin prekürsörü durumunda olduğu kanıtlanmıştır. Nöropeptit adı da ilk defa beynin bu bölgelerindeki peptitlere verilmiştir. Hipofiz hormonları ve onların bir kısım parçalarının ve diğer bazı peptitlerin MSS'nin farklı yolakları içinde farklı roller üstlendikleri görülmektedir. Hipofiz hormonlarının periferdeki işlevlerine benzer şekilde, hipotalamik ve hipofizer kaynaklı bu nöropeptit sistemlerine beynin endokrin iletişim sistemi olarak bakılabilir. Nöropeptitlerdeki bozukluğun beynin değişik fonksiyonlarında, bu arada

Tablo 1: Memelilerdeki bazı nöropeptitler ve nöropeptit aileleri

Hipotalamik hormonlar	**Diğer peptitler**
Oksitosin	Beyin natriüretik peptit
Vasopresin	Kalsitonin gen-ilişkili peptit (CGRP) (α- ve ß-form)
Hipotalamik salıcı ve inhibe edici hormonlar	Kolesistokinin (CCK) (A,B ve C formları)
Kortikotropin salıcı hormon (CRH)	Galanin
Büyüme hormonu salıcı hormon (GHRH)	İslet amiloid polipeptit (IAPP) veya amilin
Luteinize edici hormon salıcı hormon (LHRH)	Melanin konsantre edici hormon (MCH)
Somatostatin	Melanokortinler (ACTH, α-MSH ve diğerleri)
GHRH inhibe eden hormon	Nöropeptit FF (F8Fa)
Tirotropin salıcı hormon (TRH)	Nörotensin
Taşikininler	Paratiroid hormon ilişkili protein
Nörokinin A (substans K)	**Yeni nöropeptitler**
Nörokinin B	Agouti gen-ilişkili protein (AGRP)
Nöropeptit K	Kokain ve amfetamin düzenleyici kopya (CART) /peptit
P maddesi	
Opiyat peptitler	Endomorfin-1 ve -2
b-endorfin,	5-HT-modülin
Dinorfin	Hipokretinler/oreksinler
Met- ve lö-enkefalin	Nosiseptin/orfanin FQ
Nöropeptit Y (NPY) ve ilişkili peptitler	Nosistatin
Nöropeptit tirozin (NPY)	Prolaktin salıcı peptit
Pankreatik polipeptit	Sekretonörin
Peptit tirozin-tirozin (PYY)	Ürokortin (45% CRH ile birlikte bulunur)
VIP-glukagon ailesi	
Glukojen-benzeri peptit-1 (GLP-1)	
Peptit histidin izolösin (PHI)	
Pituiter adenilat siklaz aktive edici peptit (PACAP)	
Vazoaktif intestinal polipeptit (VIP)	

davranış alanında da (şizofrenideki gibi) bozulmalara neden olabileceği düşünülmektedir. Nitekim şizofreni ile endojen opiyat sistemi (EOS) peptitleri ve diğer nöropeptitler arasında bağlantı kuran hipotezler vardır.

Tarihsel gelişimi içinde EOS, kolesistokinin ve P maddesi şizofreni etyopatojenezinde rol alan ilk nöropeptitlerdir. Bunlara daha sonra yukarıda bahsedilen pek çok peptit eklenmiştir. Her geçen gün artan yeni araştırmalar ve yeni bulgularla, peptitlerin şizofreninin etyopatojenezindeki rolüne ve nörotransmiter sistemlerle ilişkisine dair görüşler ve hipotezler ortaya atılmakta ve kabul görmektedir.

Endojen Opiyat Sistemi

Morfin ve benzeri ilaçlarla etkilenen opiyat reseptör varlığının radyoligand bağlama yöntemleri ile gösterilmesi, beynin bazı alanlarının elektriksel olarak uyarılması ile analjezi oluşturulması ve bunun opiyat antagonistlerince önlenmesi; MSS'de opiyat benzeri endogen nöromediatörlerin bulunduğunun öngörülmesine neden olmuştur. Opiyat reseptörleri aracılığı ile MSS'de etki oluşturan bu peptitlere, "endojen opiyat peptit" ya da "endorfin" adı verilmiştir. Daha sonra bu peptitlerin sentez edildiği hücrelerde, bunların prekürsörü

durumunda olan büyük peptitlere rastlanmıştır. Prekùsör maddelerin, sinyal peptidi içeren şekillerine pre-propeptit denilir. Bunlardan sinyal peptidini kaybedenler propeptit haline gelir. Meydana geldikleri propeptidin tipine göre opiyat peptitleri 3 ayrı gruba ayrılırlar. Her grubun amino asit sayısı 257-265 arasındadır. Prekürsör peptit zincirinin, proteolitik enzimlerce kırılması sonucu aktif peptitler oluşur (2,3).

Endorfin ailesinin 3 grubu vardır:

1. grup, pro-opiyamelanokortin (POMC)'dir. Hipofizin adenohipofiz ve ara lobuyla, MSS nöronlarında bulunur. POMC'den köken alan ana endorfin agonisti beta-endorfin'dir. Bu, POMC'nin C-terminalindeki 31 aminoasitli beta-lipotropindir. POMC'den oluşan daha küçük moleküller alfa (α) ve gama (γ) endorfindir. POMC değişik hücrelerde farklı son ürünler haline gelir: adenohipofizde ACTH ve beta (ß)-lipotropin; ara lobda beta endorfin ve α-melanosit stimüle edici hormon (MSH); hipotalamusun arkuat nükleusu ile çevresindeki bazı nöronlarda ve MSS'nin diğer bölgelerinde ise α-MSH ve ß-endorfin.

POMC'nin ismi içinde geçen "melano' kelimesi α-MSH'un heptapeptidine işaret eder. MSH'un diğer iki şekli ß ve γ şekilleridir. α-MSH'daki amino asit sırasının homologu ß ve γ-MSH'larda da bulunur.

2. grup, prototipik enkefalinlerdir ve "pro-enkefalin A sistemi" diye de adlandırılır. Bunların en önemlileri met-enkefalin ve lö-enkefalin'dir. Bu iki enkefalin MSS'de enkefalinerjek nöronlar aracılığı ile nörotransmiter olarak kullanılır. Pro-enkefalinin başka bir şekilde parçalanmasıyla da adrenal medulla peptitleri (BAM-P) meydana gelir.

3. grup, dinorfinler ve α-neoendorfinler olup; proenkefalin B sistemi olarak adlandırılırlar. MSS'de enkefalinlerin yer aldığı nöronal yolaklarda bulunurlar. Kapa (κ) türü opiyat reseptörlerine yüksek afinite gösterirler.

Erdorfinlerin nöronal dağılımı

Çeşitli laboratuvarlarca POMC kaynaklı enkefalinlere karşı geliştirilmiş antiserum kullanılarak, MSS ve diğer dokulardaki endorfinlerin niceliksel ve sitolojik dağılımları belirlenmiştir. Radyoimmünoessey (RIA) yöntemiyle yapılan değerlendirmeler ışığında, opiyat reseptörlerinin dağılım özellikleri ve histolojik karakterleri bir ölçüde aydınlatılmış ve buna paralel olarak enkefalin ve ß-endorfin

sistemlerinin morfolojik dağılımı konusunda çıkarsamalar yapılması düşünülmüş; ancak adı geçen maddelerin tam olarak opiyat reseptörlerine paralel bir dağılım içinde bulunmadığı farkedilmiştir. Ayrıntılı RIA değerlendirmelerine rağmen, beyindeki peptid dağılımı konusunda en iyi bilgiler, immünohistokimyasal yöntemle yapılan çalışmalarda kolşisin verilerek yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Kolşisin mikrotübüllerin parçalanmasını ve depo haldeki peptidlerin transportunu önledikten sonra, enkefalin içeren perikaryonun lokalizasyonunu kolaylaştırır. Bu şekilde yapılan çalışmaların sonunda kolşisin alan sıçanlarda, globus pallidus ile amigdala'nın merkezi nükleusunda yoğun enkefalinerjik nöronlara rastlanmıştır. Hipokampal ve serebral korteksin de enkefalinerjik nöron içerdiği bildirilmiş olmasına rağmen, bu konu aynı antiserumu kullanan farklı araştırıcılar için bile tartışma konusu olmuştur. Dolayısıyla bu konuda bir birlik yoktur. Enkefalinerjik nöronların yoğun inervasyonunun olduğu 3 monoamin (dopamin, noradrenalin ve serotonin) deposu, 3 MSS (substansiya nigra, lokus seruleus ve nükleus rafe) bölgesi bulunmaktadır. Bu nedenle bu bölgeleri, monoaminlerin yanısıra, enkefalinlerden de yoğun bölgeler olarak görebiliriz. MSS’de en düşük enkefalinerjik aktivite serebellumdadır.

MSS'de ß-endorfin dağılımı, enkefalin dağılımından farklılıklar gösterir. Kolşisin kullanmaksızın bile hipotalamusun tüberal bölgesinde ve arkuat nükleusun orta bölümünden ventromedial nükleusa kadar uzanan bölgesinde ß-endorfin aktivitesine rastlanmaktadır. Bunun dışında deney hayvanlarında başka bölgelerde ß-endorfin aktivitesine rastlanmamıştır (kolşisin verilse bile). Ancak erken post-natal dönemde, geçici olarak, bu anılan bölgelerin dışında bazı MSS bölgelerinde ß-endorfin aktivitesine rastlanabilir.

Enkefalinerjik nöronlarla, ß-endorfin içeren nöronlar arasında morfolojik olarak farklılıklar bulunmaktadır. Enkefalinerjik nöronlar genellikle küçük hücrelerdir, kısa ve ince aksonlara sahiptirler. MSS'de gruplar halinde yaygın bir dağılım gösterirler. ß-Endorfin içeren nöronlar ise periventriküler hipotalamik bölgelerde yoğunlaşmış, büyük ve kısmen homojen karakterli hücrelerdir. Bu nöronların yoğun ve tek bölgeli toplanması, onların daha çok hipotalamik endokrin fonksiyonların yürütülmesinde rol oynadıklarını düşündürmektedir. Enkefalinerjik nöronların MSS'deki yaygın dağılımı ise, enkefalinin sinaptik olaylarda etkin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Opiyat reseptörleri

a) **μ (mü) reseptörleri:** Ağrı yollarında bulunur. Morfinin analjezik etkisinin bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği bildirilmiştir. Özgün antagonisti

nalokson, agonisti ise meptazinoldür.

b) δ (delta) reseptörleri: Enkefalinlere selektif reseptörlerdir. Duygulanıma aracılık eden reseptörler olabilir. Limbik sistemde bol olarak bulunurlar ve morfinin öforik etkisine aracılık ederler.

c) κ (kappa) reseptörleri: Korteksin derin katları ile ağrı yollarında bulunurlar. Bunları içeren nöronlar korteksten talamusa lifler gönderirler. Morfinin sedatif etkilerine aracılık ederler. Benzomorfin türevi opiyat ilaçların bu reseptörleri etkileyerek analjezi oluşturdukları bilinmektedir. Bu tür ilaçların bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür.

d) σ (sigma) reseptörleri: Daha çok hipokampusta bulunurlar. Morfinin psikomimetik etkilerine aracılık ederler. Fensiklidin isimli bağımlılık yapıcı ilaç tarafından da güçlü biçimde etkilenirler. Naloksanla bloke edilemezler.

e) ε (epsilon) reseptörleri: ß-endorfine selektiftirler. İşlevleri tam olarak aydınlatılamamıştır.

f) Öksürük süprese edici reseptörler: Dördüncü ventrikül tabanında bulunan öksürük merkezinde yer alırlar. Dekstrometorfana özgü reseptörlerdir. Bilindiği gibi dekstrometorfanın Türkiye'den bir çalışma ile opiyat bağımlılığının tedavisinde kullanılabileceği iddia edilmiş ve birçok tartışmaya neden olmuştur (4).

Opiyat peptidlerin, deney hayvanlarına intraserebroventriküler olarak enjeksiyonu analjezi, rijidite, katalepsi, hareketsizlik, sedasyon ve konvülsiyona neden olur. ß-Endorfin bu etkileri, enkefalinden daha uzun süreli olarak oluşturur (2).

Endorfinlerin elektrofizyolojik özellikleri

Endorfinlerin en belirgin elektrofizyolojik etkisi, spontan aktivitenin depresyonu, bazı durumlarda hiperpolarizasyon ve artmış membran iletimidir. Depresan etki belirgin olarak merkezi noradrenerjik nöronlarla, sempatik ve enterik nöronlar üzerinde gözlenir. MSS'deki bütün nöronlar üzerinde depresan etki söz konusu değildir. Endorfinler inhibitör etkiyi (ki aminoasitlerce eksitasyon yaratılamaması ile varlığı kanıtlanır) membran potansiyeli ya da direncinde bir değişiklik yaratarak oluşturmazlar. Etkilerini iyon kanalları ve diğer postsinaptik mekanizmalarla etkileşerek gösterirler. Bu inhibisyon hipokampüste ilginç bir şekil alır. Morfin, enkefalin ve endorfinler bir disinhibisyon mekanizması (inhibitör internöronları inhibe ederek) aracılığı ile hipokampüsün CA1 hücrelerinde eksitasyona neden olurlar.

Şizofrenide endorfin çalışmaları üç grup halinde incelenebilir:

a) Endorfinlerde artış,

b) Endorfinlerde azalış ve
c) ß-Endorfin dengesindeki bozukluklar.

a) Şizofrenlerde endorfin artışı: Terenius'un çalışmalarından kaynaklanan bir hipotezdir (5). Terenius'a göre akut şizofrenlerin çoğunluğu, kronik şizofrenlerin de bir kısmı beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda fraksiyon 1 olarak adlandırılan dinorfin seviyelerinde bir artış gösterirler. Buna karşılık fraksiyon 2 olarak adlandırılan enkefalin seviyelerinde herhangi bir değişiklik tespit edilememiştir. Bu klinik bulgulara destek ise hayvan çalışmalarından gelmiştir. ß-Endorfin verilen hayvanlarda naloksan ile geri dönebilen postüral bir rijidite meydana gelmekte ve bu şizofrenlerde görülen katatoniyi çağrıştırmaktadır. Klinik çalışmalarda kanda ve BOS'da ß-endorfin seviyelerinin tespiti yapılmıştır. Şizofrenlerde kontrollere göre bazı çalışmalarda daha yüksek, bazı çalışmalarda ise daha düşük ß-endorfin düzeyleri saptandığı için birbirini destekleyen uyumlu sonuçlardan bahsedilememektedir.

Opiyat antagonistleri ile yapılan çalışmalar, yukarıdaki hipotezi destekleyen bulgular vermiştir. Eğer şizofrenlerde gerçekten endorfin artışı varsa, opiyat reseptörlerinin blokajı ile psikotik semptomlarda düzelme sağlanabilir. Bu noktadan hareketle ilk çalışma Gunne tarafından yapılmıştır (6). Düşük miktarlarda tek doz intravenöz enjekte edilen naloksanın, psikotik semptomlarda ve özellikle işitsel hallüsinasyonlarda geçici bir düzelme oluşturduğu görülmüştür. Daha sonra başlatılan bir çalışmada, şizofren hastalar ya tek doz naloksan ya da 9 günle 8 hafta süren oral naltrekson tedavisi görmüşlerdir. Hastaların bir kısmında şüphecilik, perseküsyon hezeyanları, hallüsinasyonlarda azalmalar gözlenmiştir. Ancak bu tür etkiler, opiyat antagonistleri nöroleptiklerle birlikte verildiğinde daha belirgin olmamıştır. Benzer şekilde manik hastalarla da 3 çalışma yapılmış ve tek dozluk naloksan uygulamasının çalışmaların ikisinde hastaların psikomotor aktivitelerinde azalma ve mizaçlarında düzelme yarattığı görülmüştür. Şizofren hastalarla yapılan 3 çalışmada ise opiyat antagonistlerinin şizofrenik semptomatoloji üzerinde belirgin bir yarar sağlamadığı görülürken; bir çalışmada da belirgin bir yararın elde edilebilmesi için, 380 mg gibi yüksek dozdaki naloksanın 3-21 gün süreyle verilmesi gerektiği saptanmıştır (7,8). Naloksandan yarar gören şizofren hastalara bazı yazarlarca "naloksana duyarlı şizofreni alt grubu" denilmiştir. Görüldüğü gibi bu başlık altında özetlenen çalışmalar şizofrenide endorfin artışını telkin etmektedir.

Hemodiyaliz çalışmaları

İlk çalışma Feer tarafından yapılmıştır (9). Bu çalışmalarda hemodiyalizle 5

şizofrenden 3'ünde, bir ya da iki diyaliz seansından sonra klinik belirtilerde belirgin bir düzelme saptanmıştır. Daha sonra Wagemaker, bir grup şizofrende haftada bir yapılan ve 16 haftayı aşan hemodiyaliz kürleriyle klinik düzelme bildirmiştir (10). Bu sonuçlar, hastalardaki aşırı artmış endorfin ve ilgili substratların diyalizle kandan çekildiği düşüncesini doğurmuştur. Bu noktadan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda, 4 hastanın diyalizatında yüksek seviyede "(Leu5), ß-endorfin" (ß-endorfinin 5 pozisyonundaki metionin yerine lösin'in geçmiş şekli) tespit edilmiştir. Ancak daha sonra bu bulgu teyit edilememiştir. Sonraları yapılan kontrolsüz açık çalışmalarda hemodiyalizin şizofrenlerde yararlı olduğuna dair bulgular alınmakla beraber, çift-kör çalışmalar bu bulguları desteklememiştir.

b) Şizofrenlerde endorfin defekti: Bu hipotez, hayvan deneylerinden elde edilen bulgulardan kaynaklanmıştır. Sıçanlarda periakuaduktal gri cevher içine enjekte edilen ß-endorfin, nöroleptiklerinkine benzer kataleptik bir tablo yaratmaktadır. Ek olarak, şizofrenlere morfin verilmesiyle klinik tabloda zaman zaman iyileşmeler sağlanmıştır. Sonuçta hipotez, ß-endorfinin antipsikotik bir madde olabileceği şeklinde formüle edilmiştir. Bu hipoteze bağlı olarak ß-endorfin ve sentetik met-enkefalin analogu FK 33-824 ile klinik çalışmalar yapılmıştır.

Kline, kronik şizofren 4 hastaya intravenöz olarak ß-endorfin enjeksiyonu yapmış ve hastalarda başlangıçta bilişsel fonksiyonlarda gerileme ile mizaçta yükselme saptamıştır (11). Hastaların uzun süreli izlenmesinde ise psikotik semptomların azaldığını farketmiştir. Daha sonra yapılan 4 çift kör çalışmada toplam 29 hastaya intravenöz ß-endorfin verilmiş ve yalnızca 4 hastada psikotik semptomlarda azalma tespit edilmiştir. Öyle görünmektedir ki ß-endorfinler psikoz belirtilerinde başlangıçta kötüleşme, daha sonra ise iyileşme -en azından bir grup hastada- yaratmaktadır (12).

ß-Endorfinin birçok biyolojik özelliğini paylaşan FK 33-824 maddesiyle de bazı çalışmalar yapılmıştır. Farklı çalışmalarda toplam 17 şizofren hastada denenmiş olan FK 33-824, hastaların yarıdan fazlasında saatler ya da günler sonra psikotik belirtilerde hissedilir bir düzelme meydana getirmiştir. Enjeksiyondan kısa bir süre sonra morfinin yarattığı etkilere benzer etkiler oluşmuştur (13).

ß-Endorfin çalışmalarından elde edilen sonuç, şizofrenide ß-endorfin defekti olduğu yolundaki hipotezi bütünüyle desteklememektedir. Aslında çalışmalar yeterli bir tartışma yapabilmemiz için ne yeterli sayıdadır, ne de yeterli denek sayısına sahiptir. Öte yandan FK-33-824 maddesi, morfin benzeri etkileri nedeniyle antidepresif etkinlik gösterebilmektedir.

c) ß-Endorfin dengesinde bozukluklar: α- ve ß-endorfin hayvanlarda engel atlama davranışının sönmesini uzatırlar. Karşıt olarak γ-endorfin ve des-Tyr1 γ endorfin (DTγE) bu atlama davranışındaki sönmeyi kolaylaştırır. Bu son etki nöroleptiklerin etkisine benzerdir. Bazı çalışmalar, DTγE'nin bazı yönlerden haloperidolün etkisini taklit ettiğini, ancak daha az sedasyon ve lokomotor aktivite yaratmasıyla da bu etkiden ayrıldığını göstermiştir. Diğer yandan, α-endorfin ve onun opiyat olmayan parçası des-Tyr1 α-endorfin (DTαE), amfetamin gibi psikostimülan ilaçların yarattığı davranışsal etkileri taklit etmektedir. Bu bulguların ışığında, şizofreninin patojenezinde γ ve α tipi endorfinler arasındaki dengenin bozulması önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir.

γ-Endorfinin nöroleptiğe benzer etkileri, hayvanlarda sıçramadan kaçınmanın sönmesinin kolaylaşması, yakalama refleksinin uyarılması, apomorfinin indüklediği lokomosyon hareketindeki azalmanın inhibisyonu şeklindedir. Nöroleptiklerin de preklinik çalışmalarda bunlara benzer etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

DTγE'nin etkilerini taklit eden en küçük yapı des-enkefalin (DEγE), bir γ-endorfindir. Bu küçük yapılı enkefalin, DTγE'nin içinde yer alır. DEγE'nin, DTγE etkilerine benzer etkiler göstermesi ve onun yapısı içinde yer alması, DTγE'nin davranışsal etkilerinden gerçekte DEγE'nin sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Yukarıda DTγE'den nöroleptik benzeri etkileri olan endorfin olarak bahsedilmiştir. DEγE'nin DTγE'e benzerliği nedeniyle, bu iki maddeden endojen antipsikotik maddeler olarak söz edilebilir. γ tipi endorfinlerin yukarıda bahsedilen davranışsal etkileri nedeniyle, şizofreni patojenezinde γ-endorfin defekti bulunduğu düşünülebilir. Bu noktadan hareketle, anılan peptitlerin beyin dopamin (DA) sistemi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar devam etmektedir.

DTγE'nin, bazı beyin bölgelerinde DA üzerindeki α-metil paratirozin (αMPT)'in inhibisyon etkisini artırdığı gösterilmiştir. α-Endorfin ise buna ters yönde etki gösterir (14). Görüldüğü gibi endorfinlerle yapılan çalışmalar, şizofrenideki endorfin patolojisinin ne yönde olduğuna dair net bir açıklama getirememiştir. Klinik bulgular şizofrenide endorfin düzeylerinde hem yükselme, hem de düşme olduğunu göstermiştir. Bir grup çalışma endorfinlerin kendi içindeki dengesizliğine işaret etmektedir. Bu farklılık klinik alt gruplardan kaynaklanabileceği gibi, çalışmalardaki metodolojik yetersizliklerden de kaynaklanabilir. Şimdi de şizofrenideki endorfin değişikliklerinin hangi mekanizmadan kaynak aldığını görelim.

Patojenez

γ tipi endorfinlerle, doğrudan ve dolaylı etkili dopaminerjik (DAerjik) ajanlar arasındaki etkileşimi anlamaya yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Yukarıda bahsedilen peptidler, apomorfin ve amfetaminin yüksek dozlarıyla etkileşmemektedir. Düşük doz apomorfinin sistemik olarak veya nükleus akkümbense lokal enjeksiyonuyla elde edilen hipoaktivite, peptitler tarafından doza bağımlı olarak antagonize edilir (15). Bu bulgular, peptitlerin presinaptik reseptörlerle etkileşerek DAerjik aktivasyonu değiştirdiğini ortaya koyar. Bu etki klasik nöroleptiklerden haloperidol ve atipik nöroleptiklerden sülpirid tarafından taklit edilir. γ tipi endorfinler presinaptik DAerjik reseptörler üzerinde özellikle de nükleus akkübens bölgesinde etkilidir. Bu bölgedeki presinaptik DAerjik reseptörler düşük dozdaki DA agonist ve antagonistlerine artmış bir duyarlılıkla cevap verirler.

DEγE ile subkronik uygulama, presinaptik olarak lokalize DAerjik reseptörlerde aşırı duyarlılığın geliştiğini düşündürürcesine, düşük dozdaki apomorfinin etkilerini potansiyelize eder. DEγE ile uzun süreli intraakkümbel tedavi, lokomosyonda bir azalmaya neden olurken; γ-endorfin antiserumuyla kronik tedavi hiperaktivasyona neden olur. Bu sonuçlar γ-endorfinlerin nöronlarda, duyarlı DA reseptörleriyle bir ilişki içinde geribildirim sistemlerinde etkin bir iş yaptıklarını düşündürmektedir. Öyle ki γ-endorfinlerin kronik eksikliği, DA reseptörlerinde bir duyarlılık azalmasına neden olur ve bu da giderek DA salınım ve aktivitesinde bir artış yaratır. Buna bağlı olarak, uzun süreli peptid uygulaması öncelikle DAerjik aktivitede azalma yaratır. Bu şekilde şizofrenide γ-endorfin hipoteziyle DA hipotezi arasında bir bağlantı kurulabilir. Yani şizofrenideki artmış DAerjik aktiviteden, altta yatan γ-endorfin eksikliği sorumludur.

Şizofrenide γ-endorfin eksikliğine ilişkin ilk bulguların ışığında, birtakım klinik çalışmalar düzenlenmiştir. Verhoeven'in çalışmaları dikkat çekicidir. Buna göre γ-endorfin verilen hastaların %50’si tedaviye cevap vermekte, %20’si ise tedaviye direnç göstermektedir (16). Nöroleptik benzeri etki gösteren peptidlerle ilgili çalışmalardan tedaviye en iyi cevabın alındığı olgular, Verhoeven'in çalışmasından çıkmıştır. Diğer çalışmalarda tedaviye cevap vermeyen olgu sayısı, verenlerden genellikle daha fazla olmuştur.

Hormonal ve biyokimyasal çalışmalar

DTγE'nin beyin monoaminerjik sistemi üzerine olan etkileri iki tür çalışma

modeli ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. İlk olarak BOS'da monoamin metabolitlerinden olan homovanilik asit (HVA), metoksihidroksifenilglikol (MHPG) ve 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeylerinin ölçümü yapılmıştır. İkinci olarak ise prolaktin, büyüme hormonu ve kortizolün plazma düzeyi tayini yapılmıştır. İlk çalışmalarda DTγE'nin HVA üzerine az olsa da etkide bulunduğu tespit edilirken, sonraki çalışmalarda anılan peptidin HVA, 5-HIAA ve MHPG üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Hatta bu peptidin büyüme hormonu ve kortizol üzerine de bir etkide bulunmadığı saptanmıştır. Buna karşılık DTγE, prolaktin (PRL) düzeylerini anlamlı derecede düşürmektedir. Bu ilginç bulgu, nöroleptiklerin etkisine ters bir durumdur. Çünkü nöroleptikler DAerjik sistemi bloke ederek PRL düzeylerini artırır. DTγE'nin PRL düzeyini düşürüşü, peptidin tüberoinfundibuler DAerjik aktivasyonu artırdığını gösterir. DTγE'nin şizofrenlerde melatonin sekresyonu üzerine uyarıcı, trombosit MAO aktivitesini ise azaltıcı etkisi söz konusudur. DTγE'nin bu son etkileri nöroleptiklerinkine benzerdir.

Nörofizyolojik veriler

Psikotrop ilaçlar için az çok tipik elektroensefalografik (EEG) bulguları vardır. Benzer olarak DTγE'nin yarattığı elektrofizyolojik değişiklikleri değerlendirmek amacıyla peptid verilmeden önce ve sonra EEG kayıtları yapılmıştır. Alınan sonuç EEG'de 8-10 Hz frekanslı aktivitede azalma, buna karşılık daha yüksek frekanslardaki aktivitelerde artış olduğu şeklindedir. Bu durum, alfa frekansından, daha hızlı frekans bantlarına bir kayışı göstermektedir. Aynı etki nöroleptik ve anksiyolitiklerin EEG üzerine olan etkilerinde de vardır.

Genetik veriler

Çeşitli dahili hastalıklar, özel insan lökosit antijenleri (Human Leukocyte Antigens: HLA) ile birliktelik gösterir. Bunun yanısıra, paranoid şizofrenide de A9 ve B5 tipi HLA antijenlerinin frekansında bir artış söz konusudur. HLA antijenleri doku uygunluk antijenleri olarak da bilinir. Lökosit ve lenfositler gibi organizmada çekirdekli hücrelerde bulunur. HLA antijenleri gen kontrolünde olup Mendel yasalarına göre soydan soya geçer. Bu antijenleri kontrol eden genler eş-kuvvette (ko-dominant) genlerdir. İlgili 4 ayrı gen grubu saptanmıştır: A, B, C, D. Bu grupların herbirisinde birden fazla gen vardır. HLA-A1, HLA-A3, HLA CW vb. simgelerle karşılaşıldığında harfler ve rakamların gen grubu ve genleri gösterdiği bilinmelidir. W harfi o antijenin henüz kesinlik kazanmadığını gösterir. Bu HLA genlerinin yanında bireysel bağışıklığı kontrol

eden genlerde bulunur. Bu durum bağışıklık cevabının bireysel olduğunu düşündürür. Bu antijenler en çok dalak, karaciğer ve böbrek hücrelerinde bulunur.

Sonuçta şizofreni, immünolojik bir patojeneze ve HLA antijenleriyle ilgili etyolojik bir temele sahip olabilir. Öte yandan HLA tiplemesi tedaviye cevabı değerlendirmede bir kriter olabilir. Yapılmış bir çalışmada 32 şizofren hastada HLA-A, B, C ve DR antijenlerine bakılmış ve çoğunluğun HLA-BW4 ve HLA-CW1 antijenlerinde artış gösterdiği görülmüştür. Paranoid şizofrenler HLA-CW1 lokusunda bir artış göstermişlerdir. Hastalar peptid tedavisine (DTγE ve DEγE) verdikleri cevaba göre iki gruba ayrıldıklarında (iyi ve kötü cevap verenler); tedaviye iyi cevap verenlerin ötekilere göre HLA-B15/CW3 antijenlerinde artış, HLA-B17 de ise azalma gösterdikleri anlaşılmıştır. HLA-B15 antijeninin arttığı hastalarda, γ tipi endorfinlere cevap daha belirgin olmakta ve hastalar en az 6 ay remisyonda kalmaktadırlar.

γ-Endorfin tedavisine, şizofren hastalar kötü bir cevap da verebilirler ya da aksine tam bir remisyon hali de gösterebilirler. Yukarıdaki çalışmalar bunu göstermektedir. Şizofreninin sendrom niteliği göz önüne alınırsa, farklı klinik alt tiplerin farklı cevaplar vereceği düşünülebilir.

Nöropeptit tedavisine iyi cevap veren hastaların belirlenmesi amacıyla birtakım çalışmalar yapılmıştır. Şizofren hastalardan DTγE tedavisine %50'den daha yüksek oranda cevap verenlerin, genellikle katatonik ve rezidüel alttipler oldukları saptanmıştır. Ayrıca sınırda psikoz olgularının, DTγE tedavisine %50'den fazla bir iyileşme ile cevap verdikleri anlaşılmıştır. Aynı sonuçlar, DEγE tedavisiyle de alınmıştır. Buna karşılık retardasyon ve katatonik şekilde seyreden hastalık tablosunun γ-endorfin tedavisine negatif cevap verdiği görülmüştür. Klinik gruplandırmaya göre ise dezorganize, paranoid, katatonik, ayrışmamış ve rezidüel tip şizofrenler; sırasıyla, tedaviye iyiden kötüye doğru cevap veren hasta grupları olmuştur. Şizoafektif hastalar dikkate alındığında, depresif alt tipler manik alt tiplere göre tedaviye çok daha zayıf cevap vermişlerdir. Negatif semptomlar ve özellikle de künt afekt γ-endorfinlerle tedavide yetersiz cevaba neden olurken; pozitif semptomların, özellikle de düşünce bozukluğunun tedaviye cevabı olumlu olmaktadır. Öte yandan, yaş ve hastalığın süresi ile γ-endorfinlere alınan tedavi cevabı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamazken; geçirilen son psikotik atağın uzunluğu ve atak döneminde kullanılan nöroleptiğin dozajı ile tedaviye cevap arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Psikotik epizodun uzaması ve yüksek doz nöroleptik

tedavisi, daha sonra yapılan γ-endorfin uygulamalarının tedavi şansını azaltmaktadır. Crow γ-endorfin tedavisinin daha çok Tip-1 şizofrenlerde etkili olduğunu ileri sürmüştür (17). γ-Endorfinlerin etkili olmadığı hastalar muhtemelen Tip-2 şizofrenlerdir. Tip-1 hastalar ise DAerjik hiperaktivasyon gösterirler. Bu aktivasyon en belirgin olarak nükleus akkümbenste izlenir. Bu değerlendirme hayvan deneylerindeki γ-endorfinlerin, nükleus akkümbenste DAerjik aktivasyonu kontrol ettiği yolundaki sonuçlarla da uyumludur.

Sonuç olarak beyinde ve özel olarak hipofizde yer alan opiyat peptitlerinin şizofreni patojenezinde önemli bir yer tuttuğunu söyleyebiliriz. Bu açıdan en önemli opiyat peptitleri ise γ-endorfinlerdir. γ-Endorfinlerlerle ilgili farklı çalışmalarda iki tür sonuç alınmıştır. İlk grup çalışma sonuçlarına göre, şizofren hastaların bir kısmında γ-endorfin eksikliği vardır. Bunlarda γ-endorfinler, endojen antipsikotik bir ajan gibi rol oynamakta ve eksikliklerinde psikotik bir süreç başlamakta ya da hızlanmaktadır. İkinci grup çalışma sonuçlarına göre ise, bir grup şizofren hastada γ-endorfin fazlalığı vardır. Ancak bu bulgular kendi içinde bütünüyle tutarlı değildir. İlk bahsedilen çalışmaların ışığında γ-endorfinlerle tedaviye verilen antipsikotik cevap, hastaların genetik ve/veya immünolojik özelliklerince belirlenir. Etki nükleus akkümbensteki DAerjik aktivasyon ile etkileşim içinde ortaya çıkar. γ-Endorfinler bu aktivasyonu azaltırlar.

Kolesistokinin

Şizofreni patojenezinde yer alan diğer peptiderjik yapılar içinde en önemlisi kolesistokinin (CCK)'dir. CCK ve ilgili peptidler MSS'nin değişik alanlarında, özellikle nükleus akkümbens ve diğer limbik bölgelerde, mezensefalondaki nöronlarda DA ile yan yana bulunur (18). CCK'nin mezolimbik DAerjik nöronlardaki DA salınımını inhibe ettiği ve tip 2 (negatif) şizofrenide bazı beyin bölgelerinde azaldığı bildirilmiştir. Bu bulguların ışığında CCK'nin şizofren hastaların en azından bir grubunda antipsikotik bir etki gösterdiği söylenebilir (19, 20). CCK, MSS'de nörotransmiter özelliğinin yanısıra, düedonum ve jejunumun üst taraflarından salgılanan bir barsak hormonudur. CCK reseptörleri günümüzde CCK-A, -B ve –C olmak üzere en azından 3 tiptir. CCK-A reseptörü yoğun olarak gastrointestinal sistemde ve MSS'de seçili alanlarda bulunur. MSS'de posterior nükleus akkümbensteki CCK-A reseptörü DA salınımındaki artışı regüle eder (21).

CCK ve onun agonist veya antagonistleri şizofreninin tedavisinde antipsikotik bir ilaç olarak kullanılmışlardır, fakat onların etkileri hala tartışmalıdır (18,22).

Posterior nükleus akkümbensteki CCK-A reseptörleri, DA salınımı üzerine kolaylaştırıcı bir etki gösterirlerken; MSS'deki CCK-B reseptörleri ise DA turnoveri üzerine inhibitör bir etkiye sahiptir (21). CCK-A ve CCK-B reseptörleri arasındaki işlevsel denge beynin işlevsellik düzeyini korumada çok önemli olabilir. Onların arasındaki dengesizlik mental problemlere neden olabilir. Bundan dolayı, CCK uygulamasının etkileri iki reseptör arasındaki işlevsel dengeye bağlıdır. Diğer taraftan, CCK reseptör genlerinin genetik varyasyonu onların işlevlerini ve muhtemelen bireylerin mental hastalıklara hassasiyetini belirleyebilir. Bu reseptörlerin genotiplemesi şizofreninin patojenezinde yeni ip uçları sağlayabilir (23).

Yapılan çalışmalarda kontrollerle eşleştirilmiş ilaç kullanmamış şizofren hastaların postmortem beyinlerinde (24) ve BOS'larında anlamlı olarak daha düşük CCK düzeyleri (25) gösterilmiştir. Ratlarda ise sistemik olarak verilen CCK analoglarının, nöroleptik benzeri bir etkiyle beyin fonksiyonunu ve davranışı modifiye ettiği gösterilmiştir. Örneğin, CCK agonistlerinin sistemik olarak verilmesi, amfetamine bağlı aşırı hareketliliği bloke eder ve merkezi DA turnoverini modüle eder (26). Bu bulgulara dayanarak CCK analoglarıyla şizofren hastalarda pek çok çalışma yapılmıştır. kontrolsüz çalışmalarda serulein gibi selektif olmayan CCK agonistlerinin anlamlı düzeyde antipsikotik özellikler gösterdikleri ileri sürülmüştür (20). Bununla beraber, daha sonraki plasebo kontrollü çalışmalardan bazılarında anlamlı düzeyde antipsikotik etki saptanırken (22), bazılarında ise bu etki bulunamamıştır (27, 28). CCK'nın antipsikotik etkileri için kanıtın çoğunluğu lokomotor baza dayanan paradigmalardan kaynaklanır. Bununla beraber CCK'nın, her ne kadar antipsikotik etkilerle doğrudan ilişkili olmayabilirse de lokomotor aktiviteyi etkilemesi muhtemel olan anksiyetenin ve uyarılmışlığın operasyonel ölçümleri üzerine güçlü etkiler oluşturduğu ileri sürülmüştür.

Prepuls inhibisyonu (PPI) sensorimotor kapılamanın işlemsel bir ölçüsüdür. PPI, öncesinde gelerek güçlü bir uyarana karşı normal irkilme (startle) yanıtını zayıflatan zayıf bir uyaranın (prepuls) etkisine denir. Örneğin güçlü bir ses uyaranına karşı irkilme cevabının, öncesinde daha zayıf bir ses uyaranı ile inhibe edilmesi gibi (29). PPI benzer parametreleri kullanan -ratları ve insanları içine alan- türlerin pek çoğunda stabil bir fenomendir. Antipsikotik ilaç tedavisi almayan şizofren hastalarda PPI yetersizdir. Bu durum ise, şizofrenide sıklıkla önemli bir klinik boyut olarak tanımlanan çevresel bilginin filtrelenmesi ve kapılanmasındaki eksikliklerin bir ifadesi olarak düşünülmelidir (30). Şizofreninin klinik belirtileri ve sensorimotor kapılama eksiklikleri arasındaki ilişkiyi destekleyen bir bulgu ise PPI eksikliği maksimum olan şizofrenili hastaların daha

büyük düşünce bozukluğu göstermesidir. PPI, ayrıca kolej öğrencilerinde de psikotik eğilimlerin ölçümüyle ters korelasyon göstermiştir (31).

Mezolimbik DA PPI'yi regüle eder. Hayvanlarda PPI, amfetamin ve apomorfin gibi direkt veya indirekt DA agonistleri tarafından bozulur (32). Hem tipik hem de atipik antipsikotik ajanlar, klinik etkinlikleriyle korele bir şekilde, DA agonistleriyle tedavi edilen ratlardaki PPI eksikliklerini normale döndürmeye eğilimlidirler (33). Böylece, PPI hem şizofreninin nörobiyolojik substratlarının çalışılması için değerli bir modeldir, hem de yeni antipsikotiklerin oldukça selektif bir şekilde preklinik incelenmesini sağlar. Yakın zamanda ise nükleus akkümbens içindeki CCK-8'in oluşturduğu PPI'nin apomorfin nedenli bozulması gösterilmiştir (34).

Önceki çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak 1 ile 10 mg/kg subkutan uygulanan serulinin, amfetamine bağlı hiperlokomasyonu önlediği ve yüksek dozlarda spontan motor aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (35). Bu nöroleptiğe benzer bir etkiyle uyumludur. Serulinin PPI üzerine etkisi daha az potenttir. Serulin davranış üzerine, diğer raporlara benzer olarak tersine dönmüş bir U şeklindeki doz-cevap ilişkisi gösterir (36). Sadece 10 mg/kg serulin dozu amfetaminin azalttığı PPI'yi anlamlı düzeyde artırabiliyordu. Bununla beraber, haloperidolün tersine, serulin dozlarının hiçbiri amfetaminin neden olduğu PPI'deki azalmayı tam olarak geri çeviremiyordu veya PPI baz değerlerini anlamlı bir derecede değiştiremiyordu. Bundan dolayı serulinin PPI üzerine olan etkileri, onun lokomotor etkilerinden ziyade zayıf bir nöroleptik etkisini akla getirmektedir.

Merkezi CCK-A reseptörlerinin DA aktivitesinin güçlenmesini sağladığı ve merkezi CCK-B reseptörlerinin ise antidopaminerjik etki oluşturduğuna inanılmaktadır (37). Bu görüş, nükleus akkümbens içine CCK'nın direkt infüzyonu sonucunda, DA agonisti etkisiyle PPI'yi bozmasının gösterilmesiyle desteklenmiştir (34). Bu çalışmada sistemik serulin verilmesi sonrası gözlenen, PPI üzerine varsayılan CCK-A ve CCK-B aracılıklı etkiler; mezolimbik sistemdeki CCK-A ve CCK-B reseptörlerinin doğrudan aktivasyonundan beklenenlerin tersinedir. Bu bize, serulin dozlarının sistemik verilmesi sonrası gözlenen PPI'nin zayıf nöroleptik benzeri etkilerinin, mezolimbik reseptörlerin doğrudan uyarılmasıyla oluşmadığını göstermektedir. Olasıdır ki bununla beraber, sistemik olarak verilen serulin periferdeki CCK reseptörlerinin uyarılmasıyla PPI'nin merkezi substratlarını modüle eder. Örneğin, serulinin sistemik enjeksiyonlarıyla oluşturulan davranış değişmeleri ve nükleus akkümbensteki DA salınımı, bilateral subdiyafragmatik vagotomi (38,39) ile

ortadan kalkmıştır. Bu durum bu etkilere aracılık etmede vagus sinirinin varolan CCK-A reseptörleri üzerindeki etkilerinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Keza periferik olarak enjekte edilen CCK agonistlerinin PPI üzerine olan etkilerini, kan-beyin bariyeri göreceli olarak eksik olduğunda periferden beyne ve vagus siniri sinyallerini aktaran bir alana nükleus traktus solitarius aracılığı ile sağlaması da olasıdır. Hem CCK-A ve hemde CCK-B reseptörlerinin her ikisi de nükleus traktus solitariusta tanımlanmışlardır. Nükleus traktus solitariustan nükleus akkümbense, CCK-DA içeren bir yolak tanımlanmıştır (40). Bu yolak periferik olarak enjekte edilen CCK analoglarının mezolimbik DA ve PPI'yi indirekt olarak modüle edebilmesi için bir rota olabilir. Buna destek periferik olarak verilen CCK'nın davranışsal etkilerinin, nükleus traktus solitarusun cerrahi olarak çıkartılması ile kesildiği bulgusundan gelir (41).

Feifel ve ark.(1999) genetik mutasyonla CCK-A reseptörleri eksiltilmiş ratlar ve onların mutasyonsuz kopyalarında başlangıç ve ilaçla bozulmuş PPI değerlerini çalışmışlardır. Her iki tip arasında PPI başlangıç değerleri açısından anlamlı bir farklılık yokken, mutasyonlu ratların mutasyonsuz kopyalarına göre daha yüksek bir akustik irkilme cevabı gösterdikleri saptanmıştır. Amfetamin (2mg/kg) ve non-kompetatif bir NMDA antagonisti dizosilpin (0.1 mg/kg) mutasyonsuz ratlarda PPI'yi keserken, mutasyonlularda ise kesememiştir. Apomorfin (0.5 mg/kg) her iki rat türünde de PPI'yi kesmede başarısız olmuş ve haloperidol (0.5 mg/kg) ise her iki grupta da karşılaştırılabilir bir kolaylaşmış PPI üretmiştir. Ayrı bir aşamada ise mutasyonlu ratlar, amfetaminin lokomotor uyaran etkilerine daha az hassas bulunmuştur. Bu sonuçlar CCK-A reseptörlerinin amfetamin ve dizosilpinin davranışsal etkilerinde anlamlı bir rol oynadıklarını göstermektedir. Mutasyonlu ratlardaki amfetamin ve dizosilpine PPI cevabı atipik antipsikotiklerle önceden tedavi edilen normal ratlardakine benzerdir. Bu bulgu ise CCK-A reseptörlerinin, antipsikotikler tarafından ilaç-nedenli bozulmuş PPI'nin tamirinde önemli bir rol oynayabileceğini gösterir (42).

CCK ile ilişkili bileşiklerin antipsikotik gücü, DA ile CCK'nın eş yerleşiminden ileri gelir. CCK mezolimbik yolakta DA üzerine eksitatör ve inhibitör etkiler gösterir. Böyle farklı etkiler, farklı reseptör alttipleri (CCK-A veya CCK-B) aracılığıyla olur. CCK'yı temel alan ilaçların klinik uygulaması açısından farklı hipotezler ortaya çıkmıştır. Şizofreniyle ilgili olarak hayvan modellerinde, selektif peptit olmayan antagonistlerin verilmesi CCK reseptör kapsamını belirleyecektir. Şizofreninin kognitif disfonksiyonunu taklid eden bir hayvan modeli latent inhibisyon (LI)'dur. Bir hayvan önemsiz bir stimulusa tekrarlayıcı

şekilde maruz kaldığında, sonradan bu stimulusla yeni ilişkiler kurma inhibe edilecektir. Bu olay, ilgisiz uyaranlara aldırış etmemek için bir öğrenme sürecini yansıtır. Gracey ve ark. (2000) ratlarda su içmenin baskılandığı bir koşullandırmada, selektif CCK-B antagonisti PD-135,158 (0.001, 0.01 ve 0.1 mg/kg dozlarda)'in etkisini araştırmışlardır. Haloperidolle (0.1 mg/kg) karşılaştırıldığında PD-135,158 (0.1 mg/kg), kontrol ratlarında LI'ya yol açmayan şartlandırılmış durumlarda belirgin bir LI etkisi ortaya çıkartmıştır. Bu bulgular CCK-B antagonistlerinin antipsikotik güçlerini vurgulamakta ve LI paradigma kapasitesinin yeni ve antipsikotik benzeri ilaç aktivitesinin bulunacağını göstermektedir (43).

Hayvan modelleri, şizofreni hastalarının tedavisinde CCK-temelli tedaviyi başlangıçta değerlendirmek ve daha sonra ise desteklemek için kullanılmıştır. Katalepsi ve şartlı kaçınma cevabı gibi modeller, dopamin-bağımlı paradigmalar olarak tasarlanmışken; hastalık semptomlarıyla belirgin bir ilişkiyi paylaşmıyorlardı. Onların bir sınırlılığı olarak, geçerli ön belirleyici anlamları olmayan böyle modellerin yeni antipsikotik ajanları tanımlamada başarı olasılığı yoktur. Gerçekten bu tip modelleri kullanan daha sonraki çalışmalar, CCK antagonistleri için antipsikotik benzeri bir profili göstermekte başarısız oldular (44). Bundan dolayı, şizofreni için yapılacak değerlendirmelerde daha uygun bir hayvan modelinde peptid olmayan CCK ligandlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Hastalık düzeyinin özel yönlerini modelleme girişimleri, daha güçlü ve daha kapsamlı geçerliliği olan şizofreni modelleri üretmiştir. Latent inhibisyon modeli yapısal geçerliliğe sahip olanlardan birisidir (45). LI etkisi, bir hayvan sonuçsuz bir stimulusa tekrarlayan bir şekilde maruz kalırsa, daha sonra stimulusla ilgili herhangi yeni çağrışımlar olduğunda inhibe olmaya başlar. LI, ilgisiz uyaranlara aldırış etmeme yeteneğini yansıttığı kadar, şizofrenide dikkat eksikliği ile ilgili bir hayvan modeli olarak da hizmet eder.

LI fenomeni ve bunun ilaç tedavisine duyarlılığı, hem hayvanlarda hem de insanlarda belirgindir. LI, ratlarda amfetamin tedavisini takiben kesilmiştir (46). Bu preklinik bulgularla uyumlu olarak, LI'nın akut şizofrenlerde (47) ve amfetamin alan şizofren olmayan gönüllülerde (48) de kesildiği bildirilmiştir. Preklinik çalışmalar, LI'nın hayvanlarda geniş bir aralıkta farklı farklı atipik ve tipik antipsikotik ilaçlarla tedaviyi takiben güçlendirilebileceğini göstermektedir (49,50). Bundan başka, sağlıklı kişilerde LI'nın güçlendirilmesi antipsikotik ilaç haloperidolle tedaviyi takiben de bildirilmiştir. Ancaki görülen bu etki, sadece görsel ödev işlemlerinde ortaya çıkmıştır.

Taşikininler

P maddesi, nörokinin A ve B; "taşikinin" olarak adlandırılan bir nöropeptid ailesine aittirler. P maddesi, nörokinin A ve B bir kural olmasa da tercihan sırasıyla nörokinin-1(NK1), NK2 ve NK3 reseptörlerine bağlanır (51). Taşikininler deney hayvanlarında belirgin davranışsal değişmeler üretir. Yeni hayvan deneyleri ve çift-kör plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, NK1 reseptörünün anksiyolitik ve antidepresan aktiviteye sahip olan MK-869'a antagonist olduğu gösterilmiştir (52). Taşikininler ve şizofreniyi bağlantılandıran ilk rapor, şizofren hastalarda postmortem beyin dokusunda hipokampüste P maddesi düzeylerinde artma bulan Roberts ve ark. (1983) tarafından verilmiştir (53). Başka bir çalışmada şizofren hastalarda bazal ganglionlar, substansiya nigra ve orbital frontal korteksi içeren 10 beyin bölgesinde P maddesi için immun reaktivitenin artmış olduğu saptanmıştır. Daha yeni bir çalışmada, NK1 reseptörlerinin dansitesini tahmin etmede kullanılan [^{125}I]BH-P maddesi bağlanması, şizofren hastalarda kaudat ve akkümbens nükleuslarda artmış olarak (54) ve singulat kortekste ise değişmemiş olarak bulunmuştur. Bununla beraber P maddesi sadece NK1 reseptörlerine bağlanmıyordu ve gerçekten de insan serebral korteksinde bolca NK3 reseptörleri mevcuttu.

Tooney ve ark. (2001) ise şizofren hastalarda yaş, cinsiyet ve postmortem interval eşleştirmeli çift-kör kontrollü yaptıkları bir çalışmada insan NK1 reseptörüne karşı yönlendirilmiş bir antikor kullanarak, prefrontal korteksteki NK1 reseptörlerinin dağılımını karşılaştırmışlardır (55). Sonuçta hasta prefrontal korteksinde tüm tabakalarda NK1 reseptör immün reaktivitesi gözlenmesine karşın; bu durum kontrollerde sadece I'nci tabakanın üstü ve II'nci tabakanın ortasında gözlenmiştir. Bu, şizofren hastalarda prefrontal kortekste NK1 reseptör immün reaktivitesinin arttığını gösteren ilk rapordur. Kaudat ve akkümbens nükleusta P maddesi bağlanma yerlerinin arttığını ve dolayısıyla şizofreninin etyolojisinde taşikininlerin ilgisini gösteren Rioux ve ark. (1998)'nın (54) çalışmasıyla birleşen bu bulgular, taşikininlerin şizofreninin patolojisinde ve tedavisinde rol almaya aday olduklarını vurgulamaları yönünden kaydadeğerdir (55).

Taşikininlerin hayvanlarda belirgin davranışsal değişmeler oluşturduğu bilinmektedir. Taşikininler patolojik davranışsal durumlar için de akla yatkın adaylardandır. Bununla birlikte böyle bir öneri, taşikininlerin insan davranışına etkilerini değerlendiren daha ileri araştırmaların sonuçları alınıncaya kadar spekülatif kalmaya mahkumdur. İnsanlarda NK1 reseptör antagonisti ilaçların

kullanılmasından daha fazla veri elde edildiğinde, bu alandaki ilerlemeler ortaya çıkacaktır. Bu açıdan kayda değer olan ise, NK1 reseptör antagonistlerinin anksiyolitik ve antidepresif aktiviteye sahip olduklarının gösterilmesidir. Mevcut bulguların olası ikinci bir açıklaması ise artmış NK1 reseptör immün reaktivitesinin şizofrenili kişilerin tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar nedeniyle oluştuğudur. Bu öneri taşikinin sentezinin dopaminerjik regülasyonunun gösterildiği çeşitli hayvan çalışmalarıyla desteklenmiştir. Tipik antipsikotiklerle kronik olarak tedavi edilen ratlarda striatum, substansiya nigra, kaudat-putamen ve nükleus akkümbensi de içeren değişik beyin bölgelerinde hem taşikinini kodlayan genler ve hem de taşikinin peptidleri olmak üzere her ikisinin de düzeyleri azalmaktadır (56). Reseptör up-regülasyonu, transmiter düzeylerindeki düşmeyi takiben beklenecektir. Bununla beraber, hayvan çalışmalarında antipsikotik ilaçların NK1 reseptör up-regülasyonu oluşturduğuna dair bir kanıt yoktur. Gerçekten de Humpel ve ark. (1990) ratlarda tipik veya atipik antipsikotiklerle tedaviyi takiben [^{125}I]BH-P maddesi bağlanmasında herhangi bir değişme saptamamışlardır (57). Reseptöre özel antikorlar kullanan daha ileri hayvan çalışmaları, antipsikotik tedaviyle NK1 reseptörleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için gereklidir. NK1 reseptör immün reaktivitesinin artmasının üçüncü bir açıklaması da dikkate alınmalıdır. Muhtemelen bu durum ya hastalığın doğrudan bir sonucudur ya da antipsikotik tedaviye ikincil bir sonuçtur ve bir şekilde NK1 reseptörleri değişerek antikorlar tarafından kolayca tanınabilecek hale gelmektedirler.

Nöropeptit Y

Nöropeptit Y (NPY)'nin nöropsikiyatrik hastalıklarda işe karıştığı (58) ve ayrıca nöroendokrin sistem ve enerji homeostazisinin regülasyonunda rolü olduğu (59) bildirilmiştir. İnsanlarda MSS'de bazal ganglionlar, nükleus akkümbens, amigdal ve hipotalamusta NPY yüksek konsantrasyonlarda ve neokortekste yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Şizofren beyinlerinin mikroarray analizinin yapıldığı bir çalışmada (60), frontal kortekste NPY gen ekspresyonunda bir azalma bulunmuştur.

Ikeda ve ark. (2003)'nın çalışmasında dezorganize ve paranoid şizofrenler ile kontroller arasında, sadece dorsal prefrontal bölgede NPY nöronlarında dağılımsal bir farklılık gözlemlenmiştir (61). Nikotinamid-adenin-dinükleitid fosfat-diaforaz (NADPH-d) GABAerjik nöronların belirleyici bir enzimidir. Akbarian ve ark. (1993), şizofrenlerde NADPH-d pozitif nöronların frontal kortekste azaldığını, fakat beyaz maddenin altındaki daha derin kısımlarda arttığını göstermişlerdir (62). Şizofrenide gelişimsel disfonksiyon, NPY

nöronlarının dağılımsal kalıbı NADPH-d nöronlarına göredir. Bir sitokin olan beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)'ün sinaptik plastisiteyi ve/veya yapıyı anlamlı düzeyde etkilediği bildirilmiştir (63). BDNF ayrıca GABAerjik nöronların aktivasyonu yoluyla NPY artışı da yapabilir. BDNF sadece nöronların yapısıyla ilgili olmayıp, aynı zamanda nörotransmiterlerin regülasyonuyla da ilgilidir. Şizofren beyinlerindeki bu bulgular ve nörotransmiter anormallikleri, nörogelişimsel olgunlaşmaya uygun olarak BDNF gibi nörotrofik bir faktörün işlevinin bozulmasıyla açıklanabilir.

Sekretinler

Sekretin bir peptit olup pankreas ve safra yollarından su ve bikarbonat salgılanmasını ve pankreastan sindirim enzimlerinin sekresyonunu uyarır. Hipotalamusta sekretine oldukça ardışık homolog, hipokretinler olarak bilinen iki peptit yakın zamanda tanımlanmıştır (64). Hayvan çalışmaları hipokretinlerin uyku, uyanıklık-uyarılmışlık ve motivasyonun regülasyonuna katkılarının olduğunu göstermektedir (65).

Horvath ve ark. (1998), endoskopik işlemler esnasında intravenöz porsin sekretin alan otistik çocuklarda davranışsal ve dil hünerlerinin düzeldiğini bildirmiştir (66). Arkasından gelen kontrol çalışmalarında otizmde ya Hovath'ın çalışmasını teyit etme başarısız olmuş ya da davranışsal düzelmeler doğrultusunda ılımlı bir eğilim gösterilmiştir (67).

Sheitman ve ark. (2004), alanında ilk olan çalışmalarında tedaviye dirençli şizofren hastalarda tek doz intravenöz porsin sekretinin plasebo tedavisinden anlamlı bir farklılık göstermediğini bulmuşlardır (1). Bununla beraber, sekretin infüzyonu alan birkaç hasta semptomlarda klinikle ilgili, fakat geçici düzelmeler göstermiştir. Sekretinle tedavi edilen hastaların büyük bir yüzdesi plasebo alanlarla karşılaştırıldığında, klinik global izlenim-düzelme skalasında düzelmiş olarak değerlendirildiler. Bu gözlem önceki semptom derecelendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların gösterilmediği veya müphem olduğu otizm çalışmalarıyla uyumlu idi (67).

Nörotensin

Nörotensin (NT), merkezi ve periferik sinir sisteminde hipotansiyon, hipertermi, hipotermi, antinosisepsiyon, intestinal motilite ve sekresyonun düzelmesi dahil geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip endojen bir tridekapeptittir (68). Ayrıca nörotransmiter modülatörü ve nörotransmiter

olarak da iş görmektedir. Dopaminerjik nöronların yoğun olduğu ventral tegmental alan (VTA), substansiya nigra, septum, amigdala ve nükleus akkümbens başta olmak üzere MSS'de yaygın bir dağılım göstermektedir. Prefrontal kortekste DA ve NT aynı nöronlarda lokalize olarak bulunmuştur. Nörotensinin DA D3 reseptörüne ligand bağlanmasının (7-OH-DPAT) pozitif bir modülatörü olduğu gösterilmiştir (69). Nörotensinin dopaminerjik transmisyonla etkileştiğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır.

Çeyrek bir yüzyılı geçen çalışmalar, nöropeptit nörotensinin MSS'de çeşitli etkilerinin olduğunu göstermektedir. Dikkatler en fazla DA devreleri ve NT sistemi arasındaki yakın ilişkiye odaklanmıştır (70). Her ne kadar NT'nin davranışsal etkileri çeşitli ise de davranışlarda, NT sisteminin antipsikotiklerin etkileriyle ilişkili olarak işe karıştığına dair güçlü deliller vardır. Bundan başka NT nörotransmisyonu, ödüle aracılık eden MSS yolaklarında da işe karışır. Bu bulgular yeni antipsikotik ilaçlar olarak ve madde bağımlılığı tedavisinde nörotensinerjik bileşiklere yönelik ilginin artmasına yol açmıştır (71).

Son yıllarda üzerinde araştırma yapılan bir konu, NT'nin endojen bir antipsikotik bileşik olduğu hipotezidir (72). Şizofren hastalarda tedavi öncesi ve sonrası yapılan bir seri ölçümde, ilaç kullanmayan şizofren hastaların büyük bir alt grubunda BOS NT konsantrasyonlarının azalmış olduğu bulunmuştur (73). BOS NT konsantrasyonları hastalığın şiddetiyle negatif korelasyon göstermekteydi. Klinik olarak etkili antipsikotik ilaç tedavisi düşük BOS NT konsantrasyonlu altgrupta, BOS NT konsantrasyonlarını normale döndürmektedir ve konsantrasyon artış yüzdesi negatif semptomlardaki düzelmeyle pozitif korelasyon göstermektedir. Bu bulgulara ve zengin bir preklinik davranışsal ve biyokimyasal veriye dayanarak, periferik olarak verilebilen bir NT reseptör agonistinin muhtemelen yeni bir antipsikotik ilaç sınıfını bize sunacağı aşikardır.

Nörotensinin endojen bir antipsikotik olduğu hipotezi doğrultusunda, NT geninin yetersiz ekspresyonunun veya kusurlu NT proteininin psikoza yol açabileceği belirtilmiştir (74). NT katalepsiyi indükler, lokomotor aktiviteyi azaltır, DA turnoverini artırır, amfetaminle indüklenen hiperaktiviteyi antagonize eder, barbitüratla indüklenen sedasyonu güçlendirir, hipotermiyi indükler, koşullandırılmış kaçınma paradigmasında yanıtı azaltır ve antipsikotik ilaçların neden olduğu bir çok etkiyi gösterir (68). Nörotensin hipotezi 4 ana noktaya dayanmaktadır. İlki, merkezi olarak verilen NT'nin ve periferik olarak uygulanan antipsikotik ilaçların davranışsal etkileri arasındaki çarpıcı benzerlik. İkincisi, NT sistemi ve şizofreninin fizyopatolojisine karışmış olan primer

nörotransmiter sistemler (örneğin DA, 5-HT, glutamat) arasındaki sıkı anatomik ilişki. Üçüncüsü, yukarıda tanımlanan NT nörotransmisyonunda eksiklikleri olan büyük bir altgrup şizofren hasta için kanıt olan klinik veriler. Dördüncüsü ise rodent beynindeki NT sistemlerine antipsikotik ilaç verilmesinin tutarlı etkileri. Bundan başka, hastaların bu altgrubunda antipsikotik ilaçların klinik etkinliği NT transmisyonunun restorasyonuyla korelasyon gösterir (71).

NT reseptörü G-proteinine c-GMP, inozitol 1,4,5-trifosfat ve Ca^{++} içeren ikincil habercilerle bağlantılıdır. Bu reseptör pre- ve post-sinaptik ve somatodentritik nöronal yerleşimlerde bulunur. NT reseptörleri MSS'de peptitin genel dağılımına uygun yoğunlukta iken, kaudat nükleusta düşük yoğunluktadır. Postmortem beyin bağlanma çalışmalarında, şizofreniye özgü anormalliklerin tanımlandığı entorinal korteksin 2. tabakasındaki hücre kümelerinde NT bağlanması %44 oranında azalma göstermektedir (75). Gerçi bu bulgu, NT reseptör ekspresyonunun down-regülasyonuna veya nöron kaybına bağlı olabilir. Ayrıca, NT reseptörünü kodlayan mRNA'nın haloperidolle kronik tedavi sonrası substansiya nigra/VTA'da up-regüle olduğu gösterilmiştir.

Ürokortin

Peptitlerin kortikotropin salıcı faktör (CRF) ailesinin bir üyesi olan ürokortin, ratların orta-beyinlerinde izole edilmiştir (76). Ürokortinin şizofreniye hassasiyeti artırabileceği ileri sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen üç veri vardır. Birincisi, ürokortinin işitsel bilgi işleminde önemli bir kısım olan lateral süperior olivadaki lokalizasyonun kaydedilmesidir. Bu bulgu ürokortinin şizofreninin işitsel hallüsinasyonlarını etkileyebilecek bir pozisyonda yerleştiğini göstermektedir. İkincisi, ürokortinin Edinger-Westphal (E-W) nükleusunda da bulunduğunun gösterilmesidir (77). Ratlar ve maymunlarda yapılan nöroanatomik çalışmalar bu nükleusun, pandülsü göz hareketlerinden ve şizofreninin sık rastlanan bir karakteristiği olan göz hareket bozukluğundan sorumlu olabileceğini göstermektedir (78). Üçüncüsü ise ürokortin ve dopaminin uzaysal ilişkisini vurgulayan, substansiya nigra pars kompakta ve VTA DAerjik nöronlarının hücre bedenlerinde ürokortin benzeri immün reaktivitenin saptandığı Yamamayo ve ark. (1998)'nın çalışmasından gelmektedir (79).

Peptidaz aktivitesi ve şizofreni

Şizofreni, major depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi psikiyatrik bozukluklarda prolil endopeptidaz (PEP) ve dipeptidil peptidaz IV (DPP IV) gibi serum peptidazlarının aktivitesinde anlamlı değişmeler vardır.

Şizofrenide serum PEP ve/veya DPP IV aktivitesinin artmış olduğu bildirilmiştir (80,81). Major depresyonun PEP ve DPP IV gibi peptidazların daha düşük serum aktiviteleriyle (82); şizofreni ve TSSB'nun ise serum PEP ve/veya DPP IV'ün artmış aktivitesiyle (81) birlikte olduğu bildirilmiştir. PEP ve DPP IV, hipofizer portal sistem ve beyini içeren insan doku ve beden sıvıları arasına geniş bir şekilde dağılan iki peptidazdır (83). PEP intrasellüler protein turnoverinin regülasyonunda, peptid hormonların ve nöropeptitlerin olgunlaşma sürecinde ve yıkımında rol oynar. Arjinin vazopressin (AVP), lüteinize edici hormon- salıcı hormon (LH-RH), tirotropin salıcı hormon (TRH), vazopressin, P maddesi, oksitosin, bradikinin, nörotensin ve anjiotensin gibi nöronal ve davranışsal olarak aktif olan pek çok peptit PEP için birer substrattırlar (84). DPP IV ise peptitlerin sondan bir önceki rezidüsü prolin veya alanin olduğu zaman amino- son ucundan dipeptidleri salan bir serin proteazıdır. Bu enzim P maddesi, nöropeptid Y ve büyüme hormonu salıcı hormon gibi peptidleri işlemden geçirebilir (85).

Nöropeptid-Dopamin reseptör eş-lokalizasyonları

Otoradiografik çalışmalar kadar elektrofizyolojik ve biyokimyasal farmakoloji, DA nöronlarında birtakım peptit reseptörlerinin bulunduğunu göstermektedir. Çoğu olguda in situ hibridizasyon ve immünohistokimya veya lezyon metodlarını kullanan çalışmalar, DA nöronlarında peptiderjik reseptörlerin varlığını teyid etmektedir. Önce belli başlı bazı nöropeptitlerin MSS'deki reseptörlerinin yerleşimini gözden geçirelim.

MSS'de nöropeptit reseptörleri

Taşikinin reseptörleri. P maddesi, nörokinin A ve nörokinin B'yi içeren merkezi taşikininlere 3 taşikinin reseptörü (NK1, NK2 ve NK3) cevap verir. Otoradiografik çalışmalarla NK1 reseptör alanları gösterilmiştir ve in situ hibridizasyon çalışmaları da pars kompakta DA nöronlarında NK1 reseptörlerinin varlığını desteklemektedir. Rodent ve primatlar arasında olduğu kadar, çeşitli rodent türleri arasında da taşikinin reseptörlerinin ekspresyonunda zengin türsel farklılıklar saptanmıştır. Ratların VTA'sında dağınık ve az sayıda taşikinin-içeren nöronların varlığı, bu hücrelerin taşikinin otoreseptörlerini bulundurduklarını düşündürmektedir. Ancak aynı zamanda DAerjik de olan ve taşikinin içeren bu hücreleri belirlemek için ileri çalışmalar gereklidir (86).

Nörotensin reseptörleri. NT içeren akson terminalleri şeklinde bazı ortabeyin ve arkuat nükleus DA nöronlarında DA ile NT eş-lokalizedir (87).

Otoradyografik çalışmalar ve yeni in situ hibridizasyon verileri, DA nöronlarıyla ilişkili olan substansiya nigrada NT reseptörlerinin yüksek bir dansitede olduğunu göstermektedir. DA-NT reseptörlerinin bir arada varoluşunun NT reseptörlerini eksprese edip etmediği ise belirgin değildir (88).

Kolesistokinin reseptörleri. CCK reseptörlerinin iki formu vardır; CCK-A ve CCK-B. Her ikisi de dağılımda kaydadeğer tür değişkenliği gösterir. CCK reseptörleri yoluyla mezotelensefalik DA nöronlarının regülasyonu, farmakolojik yaklaşımlar kullanılarak detaylı bir biçimde incelenmiştir. Bu verilerin pek çoğu CCK'nın, CCK-A reseptörleri yoluyla DA üzerine olan işlevini modüle ettiğini göstermektedir. Bununla beraber yeni bir in situ hibridizasyon çalışmasında, pars kompakta ve VTA'da CCK-A'nın değil de CCK-B'nin kopyaları DA ile eş-lokalize olarak saptanmıştır (89).

Opiyat reseptörleri. Opiyat peptitlerin hipotalamus ve ortabeyinde DA nöronlarını regüle ettiğini gösteren büyük bir veri birikimi vardır. Otoradyografik veriler arkuat nükleusu içeren hipotalamus boyunca ılımlı bir yoğunlukta κ reseptörlerinin varlığını göstermektedir. Pars kompakta ve VTA'da μ-opiyat reseptörleri yüksek, κ opiyat reseptörleri ise düşük yoğunluklara sahiptirler (90). Bununla beraber, otoradyografik çalışmalarda κ reseptörü mRNA şifrelemesinin pars kompaktada bolca bulunduğu; buna karşın aferent liflerle ilişkili oldukları gösterilen μ reseptör kopyalarının ise substansiya nigra ve VTA nöronlarında dağınık bir şekilde oldukları saptanmıştır (91,92). Böylece mevcut veriler, κ reseptörlerinin substansiya nigranın pek çok DA nöronunda eksprese edildiğini göstermektedir.

DA ve peptit transmiterlerin eş-lokalizasyonu

Eş-lokalizasyonun en iyi bilinen formu, muhtemelen DA ve bir nöropeptit transmiterinkidir. DA nöronlarında çok sayıda peptiderjik transmiter vardır. Çoğu olguda, tek bir hücrede DA ile birlikte iki peptit bir arada bulunur. Hipotalamusun arkuat nükleusunda peptiderjik nöronların noktasal bir yapılanmayı andıracak kadar sık olmasına rağmen, en tipik eş-lokalize DA-peptit popülasyonları ventral mezensefalondadır (93).

Nörotensin-DA eş-lokalizasyonu. NT-DA içeren nöronlar, ratların mezensefalon ve hipotalamuslarında bulunmuştur. NT hücreleri VTA'nın A10 DA nöronlarında bulunur ve arkuat nükleusta eş-lokalize bir nöron popülasyonu vardır (87). NT ayrıca, VTA'da CCK-içeren DA nöronlarında da bulunur. VTA'nın NT içeren nöronları ratlarda gösterilebilirken, primatlarda bu mümkün

olmamıştır. Yeni bir in situ hibridizasyon çalışmasında insanları da içeren primatların ventral mezensefalonlarında küçük bir hücre popülasyonunda NT/nöromedin (NMN) kopyasının bulunduğu açıklanmıştır (94). NT/NMN mRNA'nın, primatlarda matür peptit türlerine çevrilip çevrilmediği bilinmiyor.

CCK-DA hücreleri. CCK içeren DA nöronları ortabeynin A8, A9 ve A10 hücre gruplarında bulunur. Bu hücrelerin pek çoğu aynı zamanda NT içerir ve aynı önbeyin hedeflerine projekte olur. NT'ye benzer şekilde, CCK'nın lokalizasyonunda da tür farklılıkları vardır. Başlangıçta CCK'nın, A9 hücrelerinin göreceli olarak küçük bir altpopülasyonunu oluşturduğu düşünülmüştür. Bununla beraber, antijeni daha iyi hazırlayan fiksatiflerin kullanılması ve CCK'ya karşı birkaç farklı antikorun kullanılabilmesiyle, ratlarda daha fazla sayıda nigral DA nöronunun CCK'yı eksprese ettiği anlaşıldı (95).

Diğer peptitler. Bilhassa arkuat nükleusta olmak üzere merkezi DA nöronlarında birkaç peptitin bir arada oldukları gösterilmiştir. Bunların arasında galanin ve GH-RF ile opiyat peptitleri dinorfin, met-enkefalin ve lö-enkefalin vardır (87). İlaveten, somatostatin-içeren DA hücreleri, kalsitonin-geniyle ilişkili peptit içeren DA hücreleri de vardır. DA hücreleri mezo-diensefalik sınırda supramamiller nükleus boyunca dağılmıştır. Bu DA nöronlarında peptit histidin izolösin/vazoaktif intestinal peptit (PHI/VIP), P maddesi ve CCK içeren bazı peptitler bulunmuştur ki bu hücrelerin çok azı DA, CCK ve PHI/VIP içerir (96).

Eş-lokalizasyon ve şizofreni. Bazı ortabeyin DA nöronlarında hem CCK ve hem de NT'nin her ikisinin de varlığı, şizofrenide hem peptiderjik ve hem de dopaminerjik her iki işlevde de değişmeler olabileceği spekülasyonunu alevlendirmiştir. İnsan beyninde CCK mRNA'nın dağılımıyla ilgili bir başlangıç raporu, insan olmayan primatların substansiya nigralarında farkedilebilir miktarda kopyayı eksprese etmediklerini kaydetmiştir (95). Bu bulgu NT-benzeri immün reaktif nöronların birkaç maymun türünde gösterilemediğini bildiren raporlara uygun düşmektedir (97). Daha sonra Schalling ve ark. (1990) şizofren hastaların ortabeyinlerinde çalışmışlar ve CCK'nın substansiya nigrada ılımlı bir ekspresyonunu bulmalarına karşın; kontrol deneklerinde CCK mRNA'nın, elde etme için eşik değerin altında veya düşük yoğunlukta olduğunu kaydetmişlerdir (24). Hayvan çalışmaları bu farkın kronik nöroleptik kullanımının etkisiyle oluşmadığını göstermektedir. Ayrıca yaş, seks ve postmortem intervalin katkısının olmadığı da saptanmıştır.

Yukarıda bahsedildiği gibi ortabeyinde NT-DA eş-lokalizasyonunda tür farklılıkları vardır: NT-benzeri immün reaktif nöronlar insan olmayan primatların ventral mezensefalonlarında görülememiştir (97). İnsan NT/NMN genine problar kullanılması bizi, ortabeyin DA nöronlarının küçük bir popülasyonunun NT/NMN'i eksprese ettiği bulgusuna götürür (94).

Kaynaklar

1. Sheitman BB, Knable MB, Jarskog LF, Chakos M, Boyce LH, Early J, Lieberman JA. Secretin for refractory schizophrenia. Schizophrenia Research 2004;66:177-181
2. Kayaalp O. Santral Sinir Sistemi İlaçlarına Giriş içinde. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 3. Baskı cilt 2., Ulucan Matbaası Ankara, 1985:1502
3. Betancur C, Azzi M, Rostène W. Nonpeptide antagonists of neuropeptide receptors: tools for research and therapy. Trends Physiol Sci 1997;18:372-386
4. Koyuncuoğlu H. Opiyat Bağımlılığında yeni bir yaklaşım Dekstrometorfan uygulamaları. I. Ulusal Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu İstanbul, 1991
5. Terenius L, Nyberg F.Opioid peptides in the cerebrospinal fluid of psychiatric patients. Prog Brain Res 1986;65:207-219
6. Gunne LM, Lindstrom L, Terenius L. Naloxone-induced reversal of schizophrenic hallucinations. J Neural Transm 1977;40:13-19
7. Naber D, Leibl K. Repeated high dosage naloxone treatment without therapeutic efficacy in schizophrenic patients.Pharmacopsychiatria 1983;16:43-45
8. Verhoeven WM, van Praag HM, van Ree JM. Repeated naloxone administration in schizophrenia.Psychiatry Res 1984;12:297-312
9. Feer H, Thoelen H, Massini MA. Hemodialysis in schizophrenia. Compr Psychiatry 1960;1:338-344
10. Wagemaker H Jr, Cade R. The use of hemodialysis in chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 1977;134:684-685
11. Kline NS, Li CH, Lehmann HE, Lajtha A, Laski E, Cooper T.Beta-endorphin--induced changes in schizophrenic and depressed patients. Arch Gen Psychiatry 1977;34:1111-1113
12. Pickar D, Davis GC, Schulz SC, Extein I, Wagner R, Naber D, Gold PW, van Kammen DP, Goodwin FK, Wyatt RJ, Li CH, Bunney WE Jr. Behavioral and biological effects of acute beta-endorphin injection in schizophrenic and depressed patients.Am J Psychiatry 1981;138:160-166
13. Krebs E, Roubicek J. EEG and clinical profile of a synthetic analogue of methionine-enkephalin - FK 33-824.Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1979;12:86-93
14. Versteeg DH, Kovacs GL, Bohus B, de Kloet ER, de Wied D. Effect of des-Tyr1-gamma-endorphin and des-Tyr1-alpha-endorphin on alpha-MPT-induced catecholamine disappearance in rat brain nuclei: a dose--response study. Brain Res 1982;231:343-351
15. Van Ree JM, Wolterink G. Injection of low doses of apomorphine into the nucleus accumbens of rats reduces locomotor activity. Eur J Pharmacol 1981;72:107-111
16. Verhoeven WM, van Ree JM, Heezius-van Bentum A, de Wied D, van Praag HM. Antipsychotic properties of Des-enkephalin-gamma-endorphin in treatment of schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1982;39:648-654

17. Crow TJ. Two syndromes in schizophrenia? Trends in Neurosciences 1982;5:351-354
18. Gariano RF, Groves PM. A mechanism for the involvement of co–localized neuropeptides in the action of antipsychotic drugs. Biol Psychiatry 1989;26:303–314
19. Bachus SE, Hyde TM, Herman MM, Egan MF, Kleinman JE. Abnormal cholecystokinin mRNA levels in entorhinal cortex of schizophrenics. J Psychiatr Res 1997;31:233–256
20. Moroji T, Watanabe N, Aoki N, Itoh S. Antipsychotic effects of ceruletide (caerulein) on chronic schizophrenia.Arch Gen Psychiatry 1982;39:485-486
21. Wank SA. Cholecystokinin receptors. Am J Physiol 1995;269:G628–G646
22. Nair NPV, Lal S, Bloom DM. Cholecystokinin and schizophrenia. Prog Brain Res 1986;65:237–258
23. Wei J,Hemmings GP. The CCK-A receptor gene possibly associated with auditory hallucinations in schizophrenia. European Psychiatry 1999;14:67-70
24. Schalling M, Friberg K, Seroogy K. Analysis of expression of cholecystokinin in dopamine cells in the ventral mesencephalon of several species and human with schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:8427–8431
25. Beinfeld MD, Garver DL. Concentration of cholecystokinin in cerebrospinal fluid is decreased in psychosis: Relationship to symptoms and drug response. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat 1991;15:601–609
26. Kihara T, Ikeda M, Matsubara K, Matsushita A. Differential effects of ceruletide on amphetamine-induced behaviors and regional dopamine release in the rat. Eur J Pharmacol 1993;230:271–277
27. Tamminga CA, Littman RL, Alphs LD, Chase TN, Thaker GK, Wagman AM. Neuronal cholecystokinin and schizophrenia: pathogenic and therapeutic studies. Psychopharmacology 1986;88:387–391
28. Hommer DW, Pickar D, Crawley JN, Weingartner H, Paul SM. The effects of cholecystokinin-like peptides in schizophrenics and normal human subjects. Ann NY Acad Sci 1985;448:542–552
29. Graham F. The more-or-less startling effects of weak prestimuli. Psychophysiology 1975;12:238–248
30. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia: Human and animal model studies. Arch Gen Psychiat 1990;47:181–188
31. Schell AM. Attentional modulation of startle in psychosis-prone college students. Psychophysiology 1995;32:266–273
32. Mansbach RS, Geyer MA, Braff DL. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. Psychopharmacology 1988;94:507–514
33. Swerdlow NR, Geyer MA. Clozapine and haloperidol in an animal model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. Pharm Biochem Beh 1993;44:741–744
34. Feifel D, Swerdlow NR. The modulation of sensorimotor gating deficits by mesolimbic cholecystokinin. Neurosci Lett 1997;229:5–8
35. Vasar E, Harro J, Lang A, Pold A, Soosaar A. Differential involvement of CCK-A and CCK-B receptors in the regulation of locomotor activity in the mouse. Psychopharmacology (Berlin) 1991;105:393–399
36. Masuda Y, Murai S, Saito H, Abe E, Itoh T. Delayed suppressive effect of a low dose of caerulein on the grooming behavior induced by the D1-receptor agonist SKF 38393. Japan J Pharmacol 1992; 2:141–144
37. Vaccarino FJ. Nucleus accumbens dopamine-CCK interactions in psychostimulant reward and related behaviors. Neurosci Biobehav Rev 1994;18:207–214

38. Crawley JN, Hays SE, Paul SM. Vagotomy abolishes the inhibitory effects of cholecystokinin on rat exploratory behaviors. Eur J Pharmcol 1981;73:379–380
39. Kihara T, Masato I, Nobuhiro I, Akira M. Ceruletide, a CCK-like peptide, attenuates dopamine release from the rat striatum via a central site of action. Brain Res 1992;558:270–276
40. Wang ZJ, Rao ZR, Shi JW. Tyrosine hydroxylase-, neurotensin-, or cholecystokinin-containing neurons in the nucleus tractus solitarii send projection fibers to the nucleus accumbens in the rat. Brain 1992;578:347–350
41. Crawley JN, Schwaber JS. Abolition of the behavioral effects of cholecystokinin following bilateral radiofrequency lesions of the parvocellular subdivision of the nucleus tractus solitarius. Brain Res 1984;295:289–299
42. Feifel D, Reza T and Robeck S. Antipsychotic Potential of CCK-Based Treatments: An Assessment Using the Prepulse Inhibition Model of Psychosis Neuropsychopharmacology 1999;20:141-149
43. Gracey DJ, Bell R, King DJ. PD-135,158, a CholecystokininB Antagonist, Enhances Latent Inhibition in the Rat Pharmacology Biochemistry and Behavior 2000;65:459-463
44. Crawley JN, Corwin RL. Biological actions of cholecystokinin. Peptides 1994;15:731–755
45. Ellenbroek BA, Cools AR. Animal models with construct validity for schizophrenia. Behav Pharmacol 1990;1:469–490
46. Weiner I, Lubow RE, Feldon J. Disruption of latent inhibition acute administration of low doses of amphetamine. Pharmcol Biochem Behav 1988;30:871–878
47. Gray NS, Hemsley DR, Gray JA. Abolition of latent inhibition in acute, but not chronic, schizophrenics. Neurol. Psychiat. Brain Res 1992;1: 83–89
48. Thornton JC, Dawe S, Lee C, Capstick C, Corr PC, Cotter P, Frangou S, Gray NS, Russell MAH, Gray JA. Effects of nicotine and amphetamine on latent inhibition in human subjects. Psychopharmacology (Berlin) 1996;127:164–173
49. Feldon J, Weiner I. The latent inhibition model of schizophrenic attention disorder. Haloperidol and sulpiride enhance rats' ability to ignore irrelevant stimuli. Biol. Psychiatry 1991;29:635–646
50. Weiner I, Shadach E, Barkai R, Feldon J. Haloperidol- and clozapine-induced enhancement of latent inhibition with extended conditioning: Implication for the mechanism of action of neuroleptic drugs. Neuropsychopharmacology 1997;16: 42–50
51. Patacchini R, Maggi CA. Tachykinin receptors and receptor subtypes. Arch Int Pharmacodyn Ther 1995;329:161–184
52. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Rupniak NM. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. Science 1998;281:1640–1645
53. Roberts GW, Ferrier IN, Lee Y, Crow TJ, Johnstone EC, Owens DG, Bacarese-Hamilton AJ, McGregor G, O'Shaughnessey D, Polak JM. Peptides, the limbic lobe and schizophrenia. Brain Res 1983; 288:199–211
54. Rioux L, Nissanov J, Joyce JN. Increased number of [I-125] BH-substance P receptors in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1998;22:1295–1299
55. Tooney PA, Crawter VC, Chahl LA. Increased tachykinin NK1 receptor immunoreactivity in the prefrontal cortex in schizophrenia. Biological Psychiatry 2001; 49:523-527

56. Shibata K, Haverstick DM, Bannon MJ.Tachykinin gene expression in rat limbic nuclei: Modulation by dopamine antagonists. J Pharmacol Exp Ther 1990;255:388–392
57. Humpel C, Knaus GA, Auer B, Knaus HG, Haring C, Theodorsson E, Saria A. Effects of haloperidol and clozapine on preprotachykinin-A messenger RNA, tachykinin tissue levels, release and neurokinin-1 receptors in the striato-nigral system. Synapse 1990;6:1–9
58. Heilig M, Widerlov E. Neuropeptide Y: an overview of central distribution, functional aspects, and possible involvement in neuropsychiatric illnesses. Acta Psychiatr Scand 1990;82:95–114
59. Leibowitz S. Brain neuropeptide Y: an integrator of endocrine, metabolic and behavioral processes. Brain Res Bull 1991;27:333–337
60. Itokawa M, Arai M, Kato S, Ogata Y, Furukawa A, Haga S, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Yoshikawa T. Association between a novel polymorphism in the promoter region of the neuropeptide Y gene and schizophrenia in humans. Neurosci Lett 2003;347:202–204
61. Ikeda K, Ikeda K, Iritani S, Ueno H, Niizato K. Distribution of neuropeptide Y interneurons in the dorsal prefrontal cortex of schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2004;28:379-383
62. Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG Jr., Wigal SB, Hagman JO, Sandman JA, Jones EG. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal-lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. Arch Gen Psychiatry 1993;50:169–177
63. Cabelli RJ, Hohn A, Shatz CJ. Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT-4/5 or BDNF. Science 1995;267:1662–1666
64. DeLecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X-B, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg ELF, Glautvik VT, Bartlett FS, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:322–327
65. Siegel JM. Narcolepsy: a key role for hypocretins (orexins). Cell 1999;98:409–412
66. Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN, Wachtel R, Nabors L, Tildon JT. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. J Assoc Acad Minor Physicians 1998;9:9–15
67. Lightdale JR, Hayer C, Duer A, Lind-White C, Jenkins S, Siegel B, Elliott GR, Heyman MB. Effects of intravenous secretin on language and behavior of children with autism and gastrointestinal symptoms: a single-blinded, open-label study. Pediatrics 2001;108:90
68. Liegeois JF, Bonaventure P, Delarge J, Damas J.Antipsychotics and neuropeptides: the atypical profile of CI-943 and its relationship to neurotensin.Neurosci Biobehav Rev 1995;19:519-531
69. Liu Y, Hillefors-Berglund M, von Euler G. Modulation of dopamine D3 receptor binding by N-ethylmaleimide and neurotensin. Brain Res 1994;643:343-348
70. Binder EB, Kinkead B, Owens MO, Nemeroff CB. Neurotensin and dopamine interactions. Pharmacol Rev 2001;53:453–486
71. Kinkead B, Nemeroff CB. Neurotensin: an endogenous antipsychotic? Current Opinion in Pharmacology 2002;2:99-103
72. Nemeroff CB. Neurotensin: perchance an endogenous neuroleptic?. Biol Psychiatry 1980;15:283–302
73. Binder EB, Kinkead B, Owens MO, Nemeroff CB. The role of neurotensin in the pathophysiology of schizophrenia and the mechanism on action of antipsychotic drugs. Biol Psychiatry 2001;50:856–872

74. Nemeroff CB, Levant B, Myers B, Bissette G. Neurotensin, antipsychotic drugs, and schizophrenia. Basic and clinical studies.Ann N Y Acad Sci 1992;668:146-156
75. Wolf SS, Hyde TM, Saunders RC, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Autoradiographic characterization of neurotensin receptors in the entorhinal cortex of schizophrenic patients and control subjects. J Neural Transm Gen Sect 1995;102:55-65
76. Rubinstein G. Is the neuropeptide urocortin, a member of the corticotropin-releasing factor family, involved in schizophrenia? Schizophrenia Research 2000;42:165-166
77. Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, Perrin MH, Lewis K, Sutton S, Chan R, Turnbull AV, Lovejoy D, Rivier C. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. Nature 1995;378:287–292
78. Buttner-Ennever JA, Cohen B, Horn AK, Reisine H. Pretectal projections to the oculomotor complex of the monkey and their role in eye movements. J Comp Neurol 1996;366:348–359
79. Yamamoto H, Maeda T, Fujimura M, Fujimiya M. Urocortin-like immunoreactivity in the substantia nigra, ventral tegmental area and Edinger–Westphal nucleus of rat. Neurosci Lett 1998;243:21–24
80. Maes M, Goossens F, Scharpe S, Meltzer HY, Calabrese J. Alterations in plasma prolyl endopeptidase activity in depression, mania, and schizophrenia: effects of antidepressants, mood stabilizers and antipsychotic drugs. Psychiatry Research 1995;58:217–225
81. Maes M, Lin A, Bonaccorso S, Goossens F, Van Gastel A, Delmeire L, Scharpe S. Higher serum prolylendopeptidase activity in patients with post-traumatic stress disorder. J Affect Disord 1999;53:27-34
82. Maes M, De Meester I, Vanhoof G, Scharpé S, Bosmans E, Vandervorst C, Verkerk R, Minner B, Suy E, Raus J. Decreased serum dipeptidyl peptidase IV activity in major depression. Biological Psychiatry 1991;30:577–586
83. Goossens F, De Meester I, Vanhoof G, Scharpe S. Distribution of prolyl oligopeptidase in human peripheral tissues and body fluids. European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry 1996;34:17–22
84. Welches WR, Brosnihan KB, Ferrario CM. A comparison of the properties and enzymatic activities of three angiotensin processing enzymes: angiotensin converting enzyme, prolyl endopeptidase and neutral endopeptidase 24.11. Life Sciences 1993;52:1461–1480
85. Maes M, Goossens F, Lin A, Meester I, Gastel A, Scharpe S. Effects of psychological stress on serum prolyl endopeptidase and dipeptidyl peptidase IV activity in humans: higher serum prolyl endopeptidase activity is related to stress-induced anxiety.Psychoneuroendocrinology 1998;23:485-495
86. Krause JE, Bu JY, Takeda Y, Blount P, Raddatz R, Sachais BS, Chou KB, Takeda J, McCarson K, DiMaggio D. Structure, expression and second messenger-mediated regulation of the human and rat substance P receptors and their genes. Regul Pept 1993;46:59–66
87. Everitt BJ, Meister B, Hokfelt T, Melander T, Terenius L, Rokaeus A, Theodorsson-Norheim E, Dockray G, Edwardson J, Cuello C, et al. The hypothalamic arcuate nucleus–median eminence complex: immunohistochemistry of transmitters, peptides and DARPP-32 with special reference to coexistence in dopamine neurons. Brain Res Rev 1986;11:97–155

88. Wolfe J, Beaudet A. Neurotensin terminals form synapses primarily with neurons lacking detectable tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the rat substantia nigra and ventral tegmental area. J Comp Neurol 1992;321:163–176
89. Honda T, Wada E, Dattey JF, Tank SA. Differential gene expression of CCKA and CCKB receptors in the rat brain. Mol Cell Neurosci 1993;4:143–154
90. Mansour A, Watson SJ. In: Herz A, ed. Opioids I. Handbook of experimental pharmacology, vol 104. Berlin: Springer-Verlag, 1993;79–106
91. Meng F, Xie GX, Thompson RC, Mansour A, Goldstein A, Watson SJ, Akil H. Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:9954–9998
92. Thompson RC, Mansour A, Akil H, Watson SJ. Cloning and pharmacological characterization of a rat mu opioid receptor. Neuron 1993;11:903–913
93. Deutch AY, Bean AJ. Colocalization in Dopamine Neurons. In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Bloom FE, Kupfer DJ. (Eds.), New York: Raven, 2000.
94. Bean AJ, Dagerlind A, Hökfelt T, Dobner PR. Cloning of human neurotensin/neuromedin N genomic sequences and expression in the ventral mesencephalon of schizophrenics and age/sex matched controls. Neuroscience 1992;50:259–268
95. Savasta M, Palacios JM, Mengod G. Regional distribution of the messenger RNA coding for the neuropeptide cholecystokinin in the human brain examined by in situ hybridization. Mol Brain Res 1990;7:91–104
96. Seroogy K, Tsuruo Y, Hokfelt T, Walsh J, Fahrenkrug J, Emson PC, Goldstein M. Further analysis of presence of peptides in dopamine neurons. Exp Brain Res 1988;72:523–534
97. Deutch AY, Zahm DS. The current status of neurotensin–dopamine interactions: issues and speculations. Ann NY Acad Sci 1992;668:232–252

Bölüm 18

AMİNO ASİTLER ve GABA

Doç. Dr. Servet EBRİNÇ, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Amino asitlerle şizofreni arasındaki bağlantı yaklaşık olarak elli yıldır kurulmaya çalışılmış ve bugün hastalığın patojenezinde önemlerinin olduğu bir ölçüde gösterilmiştir. Ancak şizofreni oldukça kompleks bir sendromdur ve tek bir etyolojik faktör hastalığın ortaya çıkması için yeterli görülmemektedir. Örneğin genetik duyarlılık şizofreninin ortaya çıkmasında bir ön şart gibi durmaktadır. Öte yandan doğum travması ve öteki perinatal faktörler bir ön şart gibi durmasa bile etyolojide önemli bir yer tutmaktadır. Şizofrenide amino asit faktörünü incelerken, hep bu noktaları göz önüne alarak irdeleme yapmak zorundayız.

Amino asitler şizofreni oluşumunda yer alan faktörleri etkileyerek dolaylı olarak ya da doğrudan olaya katılırlar. Örneğin fenilalanin ve tirozin dopamin (DA)'in prekürsörüdürler ve şizofrenide hiperdopaminerjik aktivasyon nedeniyle olaya dolaylı olarak katılırlar. Öte yandan fenilketonüri (FKÜ) hastalığında düzeyi yükselmiş bulunan fenilalanin, doğrudan psikotik bir tablonun ortaya çıkmasına da neden olabilir.

Elektrofizyolojik deneyler bazı amino asitlerin ekstrasellüler yüzeye uygulandıkları zaman, nöronların uyarılabilirliğini ya artırdıkları ya da azalttıklarını ortaya çıkartmıştır. Nöronal eksitabiliteyi artıran glutamat, aspartat, sistein ve homosistein amino asitleri yapısal olarak hepsi birbirine benzerdir. Nöronal eksitabiliteyi azaltanlar ise gama-aminobütirik asit (GABA), glisin, beta-alanin ve taurin olup; bunların hepsi de yapısal olarak birbirine benzerdir. Bu sayılan amino asitlerin nöronal etkileri bildirildikten sonra; amino asitlerin gerçekten nörotransmiter olup olmadıkları veya nöronların eksitabilitesini modüle etme veya regüle etmede tanımlanmamış işlevlere sahip olup olmadıkları konusunda bir şüphe doğmuştur. Bu şüphe halen de kesin olarak çözülmüş değildir. Güncel olarak, üç amino asit (glutamat, GABA ve glisin) nörotransmiter olma kriterlerini karşılayan gerçek nörotransmiterlerdir. Ayrıca, günümüzde beyin ve medulla spinaliste göreceli olarak glutamatın major eksitatör, GABA ve glisinin major inhibitör nörotransmiter olduğu hakkında daha az şüphe vardır. Aspartat ve taurin muhtemelen nöronal eksitabilite üzerine anlamlı, fakat henüz tanımlanmamış bir modülatör rolüne sahiptir. Sistein, homosistein ve beta-alanin ise daha az önemli amino asitlerdir.

Amino asitler aynı zamanda eştransmiter (kotransmiter) olarak da bulunabilirler. Bazı GABAerjik nöronlar, nörotransmiter olarak başka bir ajanı ve genellikle de bir peptiti kullanırlar. Örneğin, birincil glutamerjik aferent nöronlar aynı zamanda P madddesini de salgılarlar. Buna ek olarak enkefalin ve kolesistokinin, hipokampüsün perforan yol liflerinde glutamatla eşlokalizedir. Bazı glutamerjik nöronlar aspartat ve N-asetilaspartilglutamatı bir eştransmiter olarak kullanırlar. Kolesistokinin-8 (CCK-8), nöropeptit Y (NPY) ve galanin sırasıyla her biri, bazı kortikal, limbik ve spinal nöronlarda GABA ile eşlokalizedir. Enkefalin ve tirotropin salıcı hormon (TRH), aynı zamanda bazı spinal GABAerjik nöronlar içinde de lokalizedir. Bazı çalışmalar yüksek frekanslı nöronal ateşlenme periyodları esnasında, sinaptik terminallerden peptit nörotransmiterlerin salgılandığını göstermektedir (1).

Nörotransmiter olarak amino asitler

Glutamat, memeli merkezi sinir sistemi (MSS)'de ana eksitatör nörotransmiterdir. Bir nörotransmiter olarak glutamatı kullanan nöronların pek çoğu (ya glutamerjik ya da glutaminerjik olarak adlandırılır) projeksiyon nöronlarıdır. Serebral kortekste doğan ve diğer kortikal alanlara ve değişik subkortikal bölgelere projekte olan piramidal nöronlar, somatik primer aferent duyusal nöronlar ve retinada doğup lateral genikulata projekte olan ganglion nöronları projeksiyon nöronlarıdır. Glutamattan şizofreniyle olan ilişkisi, güncelliği ve taşıdığı önem nedeniyle ayrı bir bölümde bahsedilecektir.

Aspartat, MSS için güçlü bir uyarıcı faktör olarak gösterilmesine rağmen, beyindeki rolü pek belirgin değildir. Aspartata özgü tanımlanmış reseptörler yoktur, fakat glutamat reseptörlerinin bazı tipleriyle fizyolojik olarak ilişkili bir agonist (ligant) olabilir. Bunun kanıtı olarak hipokampüs ve spinal korddaki bazı internöronlar, membran depolarizasyonu esnasında aspartatı salgılar ve sinaptik terminalleri içinde konsantre ederler. Bununla beraber aspartatın, ekzositoz yoluyla salgılanan özel tip sinaptik keseciklerde konsantre edildiği gösterilememiştir.

Taurin, sülfürlenmiş bir amino asit olup, MSS ve diğer pek çok dokuda yaygın bulunur. Taurin immatür beyinde oldukça konsantredir (10-20 mmol/L) ve sinaptojenez esnasında yoğunluğu giderek azalır. Keza beyaz maddede boldur ve bundan dolayı da bir nörotransmiterden beklenen doku dağılımına sahip değildir. Taurinin bir nörotransmiter olabilmesi yönünde, onun sinaptik terminallerde özel reseptörlerinin ve onu içine toplayan ve konsantre eden veziküllerinin olduğunu destekleyen bir bulgu yoktur. Bu yüzden, her ne kadar

taurinin nöronal eksitabiliteye inhibitör etkisinin olduğu izlenimi edinilse de muhtemelen bu etki sinaptik iletiyi kapsamamaktadır.

Glisin, MSS'de bulunur, fakat daha yaygın olarak beyin sapı ve spinal kordda bir transmiter olarak iş görür. Tüm dokularda proteinlerin ve glutatyon gibi bazı peptitlerin ana ögesidir. Glisini bir nörotransmiter olarak kabul etmek için gerekli kriterler mevcuttur. Bu kriterler ise presinaptik terminallere bitişik postsinaptik membranlarda özel reseptörlerin tanımlanmasını ve muhtemelen seçici bir şekilde glisini toplayan ve konsantre eden glisinerjik nöronların sinaptik terminalleri içinde veziküllerin gösterilmesini içerir. Anatomik olarak glisinerjik nöronlar, öncelikli olarak beyin sapı ve medulla spinaliste lokalize ve sıklıkla işlevsel olarak bir motornöronla birlikte olan, genellikle de küçük internöronlardır. Ayrıca önbeyinde bulunur ve glutamerjik reseptörün N-metil-D-aspartat (NMDA) alttipinde bir eş-agonist olarak iş görür. Daha sonraları, glisinin major eksitatör nörotransmiter olan glutamatın etkisini artırdığı da saptanmıştır. Glisin, serin hidroksi metil transferaz (SHMT) enzimiyle serinden sentezlenir. GABA'ya benzer şekilde sinir son ucundan salınımında kalsiyuma bağlılık gösterir. Alfa ve beta-glisin reseptörleri vardır (2).

Gamma-amino bütirik asit (GABA), MSS boyunca yaygın bulunur. Bununla beraber beyin sapı ve spinal kordda, yüksek konsantrasyona sahip olan glisine kıyasla daha düşük konsantrasyondadır. GABA genellikle periferik nöronlarda bulunmaz, fakat pankreas ß adacıkları ve overleri içeren bazı endokrin bezlerde de bulunmuştur. GABA bir esansiyel amino asit değildir ve protein için bir yapı taşı da değildir, fakat GABA ve histidinin bir dipeptidi olan homokarnozin gibi bazı peptitlerin bir ögesidir. MSS'de GABA bazı selektif nöronlarda -GABAerjik nöronlar- yapılır. Bunlar kısa aksonlu küçük internöronlardır, fakat serebellumdaki Purkinje hücreleri ve bazal ganglionlardaki striatonigral ve pallidonigral nöronlar gibi bazı projeksiyon nöronları GABAerjiktir.

Kateşolaminlerin amino asit prekürsörleri

Şizofrenide DA ve noradrenalin (NA)'in amino asit prekürsörleri üzerinde önemle durulmaktadır. Ancak hastalarda dopaminin noradrenaline dönüşümünü gerçekleştiren enzim olan dopamin beta hidroksilaz (DBH) aktivitesinin azaldığının tespit edilmesiyle beraber, nispeten noradrenalin-şizofreni bağlantısına da önem verilir olmuştur (3,4).

DA ve NA beyinde amino asit prekürsörleri olan tirozinden oluşurlar. Tirozin, tirozin hidroksilaz (TH) enzimi aracılığı ile L-DOPA (3,4 dihidroksi

fenilalanin)'ya, o da bir dekarboksilaz aracılığıyla dopamine dönüşür. TH enzimi demire, moleküler oksijene, tetrahidrobiopterin kofaktörüne ihtiyaç duyar. TH'nin kateşolamin sentezinde hız sınırlayıcı basamağı oluşturduğu düşünülmektedir. Tirozin karaciğerde fenilalaninden, fenilalanin hidroksilaz aracılığıyla oluşur. Periferik fenilalanin artışı MSS'de kateşolamin artışına neden olur. İnvitro TH aktivitesi diğer enzimlere göre daha düşüktür. Tirozinden NA oluşumuna kadar olan tüm reaksiyonlardaki belli Km değeri, TH basamağına oldukça yakındır. NA sentezindeki maksimum hız, tirozin konsantrasyonu 100 mikrogramın altındayken sağlanır. Buna karşılık L-DOPA ve dopaminin daha yüksek konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulur. TH'ın inhibisyonu doku kateşolamin düzeyleri üzerinde dramatik etkilere neden olur. Diğer enzimlerin inhibisyonunda ise ortaya çıkan etkiler minimaldir.

Kan ve doku tirozin düzeylerini artıran uygulamalar (örneğin saf tirozin uygulamaları veya diyet için destek tedavileri), normalde istirahat halindeki nöronlardan salınan DA ve noradrenalinin bazal düzeylerinin değişiminde hatalara yolaçar (Bunların sentezlerinin kontrolü, TH tarafından sıkı bir şekilde yapılmasına karşın). Bu fenomen normal fizyolojik şartlarda açığa çıkan tirozin düzeylerinin TH satürasyonu ve/veya TH'ın NA ve DA ile son ürün inhibisyonuna bağlı olduğunu desteklemektedir. Gerçek kateşolamin salgılayıcı nöronlar aktive edildiğinde kateşolamin sentezi tirozinin kullanılabilirliğine bağlıdır. Artmış nöronal aktivite süresince TH'ın kofaktörü olan tetrahidrobiopterine uzun süreli bağımlı olmasına yol açan enzimdeki yapısal değişikliklerin, fosforilasyona bağlı olarak oluştuğu sanılmaktadır.

Artmış ya da azalmış kan basıncı, fare kuyruğunun elektrik ile uyarılması, ışık aracılığı ile retinanın aktivasyonu, nigrostriatal nöronların %75'nin kayba uğraması (böylece geride kalan hücreler azalmış nörotransmitter salınımını kompanze edebilmek için hızlarını artırırlar) gibi prosedürlerin uygulanması; tirozin varlığının arttığını, kateşolamin sentezinin veya salınımının arttığını ve/veya kateşolamine bağlı davranışların çoğaldığını bize deneysel olarak gösterebilir. Nöronal salınım sıklığı ile tirozin varlığına duyarlılık arasındaki destekleyici bağ prefrontal ve singulat kortekste bulunan dopaminerjik (DAerjik) nöronlardır. Nöronların bu grubu ilave tirozine yanıt verirken, olfaktör tüberkül ve korpus striatumdaki komşu dopaminerjik nöronlar ise ilave tirozine yanıt vermezler. Kateşolamin sentezi ve/veya fonksiyonu üzerine tirozinin etkisini açıklamaya yönelik yapılan pek çok çalışmada farklı sonuçlar elde edildiği de unutulmamalıdır.

Fenilalaninden hepatik fenilalanin hidroksilaz aracılığıyla oluştuğu

gösterildiğinden beri tirozin, esansiyel olmayan bir aminoasit olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle fenilalanin, kateşolamin sentezini organizmaya ilave tirozin sağlayarak desteklemektedir. Fenilalanin kateşolamin prekürsörü rolünden başka, doğrudan TH'ı inhibe ederek kateşolamin sentezini engeller. Kobaylardaki çalışmalar, fenilalaninin düşük kan konsantrasyonunda (25 mikrogram) TH aktivitesinin %64'ünün inhibe olduğunu göstermiştir. Bu oran doz artışıyla artmaktadır. Beyinde fenilalanin, kan-beyin bariyeri (KBB)'ndeki nötral amino asitlerin geçişinde, tirozin ile yarışarak onun geçişini yavaşlatır. Bu yüzden fenilalaninin, kateşolamin sentezinde miktara bağlı olarak değişen iki yönlü etkisinin olması beklenebilir. Düşük dozlarda sentezi desteklerken, yüksek konsantrasyonlarda inhibitör etkilidir.

İn vitro DA salınımı üzerine fenilalanin ve tirozinin etkileri, fare beynindeki striatal bölgelere elektrik uyarımı verilerek araştırılmıştır. Tirozin yokluğunda, fenilalaninin düşük konsantrasyonlarında DA salınımı kısmen sürerken, yüksek konsantrasyondaki fenilalanin DA salınımını önemli ölçüde azaltır.

Fenilalanin varlığının kateşolamin sentezi ve/veya salınımında yaptığı değişiklikler intraserebral mikrodializ yöntemi kullanılarak saptanabilir. Bu teknikte dopaminin hücre dışı düzeyleri ile dopaminin major metabolitleri olan dihidroksifenilasetik asid (DOPAC) ve homovanilik asid (HVA) düzeyleri monitorizasyon yolu ile takip edilir.

Fenilalanin ve psikoz arasındaki ilişki ilk kez 1935'lerde Penrose tarafından bildirilmiştir (5). Araştırıcı bir FKÜ hastasının ailesinde 6 psikoz olgusu bildirmiştir. Yazara göre FKÜ yönünden heterozigot olmak, şizofreniye predispozisyonu artırmaktadır. FKÜ otozomal resesif geçen hastalıktır. Karaciğerde fenilalanini tirozine dönüştüren enzim sisteminde defekt vardır. Klasik FKÜ'de fenilalanin-4- hidroksilaz (FAH) bulunmaz ve dışarıdan verilen fenilalanin metabolize edilemez. Atipik FKÜ'de dihidropteridin redüktaz (DHP) eksikliği vardır. DHP, esansiyel kofaktör L-eritro 5,6,7,8-tetrahidrobiopterinin (BH4) rejenerasyonu için gereklidir. BH4'ün düşük düzeylerine koreoatetoz, Parkinson hastalığı ve senil demansta da rastlanılmaktadır. FKÜ'de klinik göstergeler ise mental retardasyon, nöbetler, spastisite ve EEG düzensizlikleridir. Bu bozukluğun davranış karakteristikleri anksiyete, huzursuzluk, gece kabusları, hiperaktivite ve irritabilitedir. FKÜ'de enzim defektinden dolayı tedavi edilmeyen olgularda fenilalanin kan düzeyi 50mg/dl'nin üzerine çıkar. Fenilalaninin bu yüksek değerleri, nötral amino asidlerin beyine alınması için gerekli "L-transport" sistemini doldurur. KBB, fenilalanini diğer nötral amino asitlere göre daha fazla tercih ettiğinden dolayı

plazmada yükselmesi, tirozin ve triptofan gibi diğer nötral amino asitlerin beyine girişini bloke eder. Saptanan bu yüksek fenilalanin düzeyleri ayrıca fenilalanin deriveleri olan feniletilamin, fenilpirüvik asid, fenillaktik asid, fenilasetik asit düzeylerinde de artışa neden olur. Fenilalanindeki bu artış plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki 5-HIAA, HVA, DA, NA, adrenalin, serotonin (5-Hidroksitriptamin: 5-HT) düzeylerindeki azalma ile beraberdir. Yukarıda bildirildiği gibi, bazı yazarlarca da aynı hastalarda (FAH miktarı karaciğerde azalmış, fenilalanin miktarı ise kanda yükselmiştir) psikotik hastalık insidansının yüksek olduğu belirtilmektedir. Poisner (1960), 40 şizofren hastada fenilalanin düzeyi ortalamasının kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulmuştur (6). Reveley (1982) ise, yatan şizofren hastalarda FKÜ taraması yapmış, fakat Poisner'in bulgusunu onaylayıcı bir sonuç alamamıştır (7).

Anormal amino asit metabolizması ile ilgili sonuçlar da Pepplinkhuizen ve ark. (1980) tarafından bildirilmiştir (8). Duyarlı bireylerde amino asit serinin oral olarak aşırı miktarda yüklenmesi psikotik tablonun ortaya çıkmasına neden olmuştur. Aynı grup, liserjik asit (LSD)'e benzer şekilde, halüsinojenik özellikli metilli indolaminlerin verilmesiyle 4 hastada intermitant psikotik atakların ortaya çıktığını göstermiştir. Buna göre, psikotik semptomların en azından bir kısmından, metilli biyojenik amin birikiminin sorumlu olduğundan şüphelenebiliriz. Öte yandan, porfiri olduğu düşünülen hastaların pek çoğunun psikotik nöbet anında serin ekskresyonunda belirgin bir azalma gösterdikleri bildirilmiştir.

Porfiride serinden glisine hızlanmış bir dönüşüm söz konusudur. Bu dönüşüm sonucunda aşırı miktarda metil grubu açığa çıkar, boşta kalan metil grupları da sonuçta kateşolaminlerin aşırı oranda metilasyonuna neden olur. Pephinkhuizen'in (8) serin yüklemesi çalışmasında dikkati çeken bir nokta, meydana gelen psikozların hızlı başlangıçlı ve kısa süreli olmasıdır. Aynı durum bir hastada glisin ile de ortaya çıkartılabilmiştir. Bozulmuş serin ve glisin metabolizması, gerek kateşolaminlerin anormal metilli metabolitlerinin ortaya çıkmasına neden olarak; gerekse doğrudan toksik etkileri aracılığı ile psikotik bir tablo yaratırlar.

Anormal amino asit transportu mekanizmasının, bazı çalışmalarda şizofreni benzeri psikozu yaratmakta önemli olduğu gösterilmiştir. KBB'deki L-transport sistemi taurin hariç pek çok amino asit için ortak bir transport sistemidir. Bu amino asitlerin içinde tirozin ve triptofan gibi monoamin prekürsörleri de vardır. Bu amino asitler birbirine karşı yarışarak KBB'yi aşmak isterler. Bu

yarışta herhangi bir dengesizlik, o amino asitin prekürsörlüğünü yaptığı monoaminin MSS'de azalmasına neden olmakta ve sonuçta ilgili monoaminerjik yolda ve monoaminin kendisinde değişikliklere neden olmaktadır. Öyleyse önemli olan tirozin ve triptofanın plazmada öteki amino asitlere göre hangi oranda bulunduklarının tespitidir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki plazma total amino asit seviyesiyle BOS HVA (DA metaboliti) ve 5-HIAA (serotonin metaboliti) seviyeleri arasında ters bir ilişki vardır. Amino asit dengesizliği ya da L-transport sistemindeki bir bozukluk sonucunda MSS'nde azalmış tirozin ve triptofan miktarı, ilgili monoaminlerde azalmalara, daha sonra da kompansatuvar bir biçimde turnover hızında artışlara neden olmaktadır. Ancak bazı araştırıcılar, bu kompansatuvar aktivasyona paralel değişiklikleri, BOS'ta yaptıkları çalışmalarda gösterememişlerdir. Çünkü BOS HVA ve 5-HIAA değerleri yükselecekleri yerde normal kalmaya devam etmektedir. Öte yandan plazma amino asit seviyesi ile BOS 3-metoksi 4-hidroksifenil-etilglikol (MHPG) (NA son ürünü) seviyesi arasında normal kişilerde bir korelasyon bulunmaktadır. Ancak bu korelasyon, tam olarak bilinemeyen bir nedenle şizofrenlerde bozulmuştur.

Şizofren hastalarda azalmış tirozin transportu

Bir kateşolamin olan DA, tirozinden oluşur. Bu metabolik yoldaki ilk basamakta tirozin dihidroksifenilalanin (L-DOPA)'e dönüşür. Bu enzimatik reaksiyon tirozin hidroksilaz tarafından katalize edilir. Aromatik aminoasit dekarboksilaz, L-DOPA'yı dopamine dönüştürür. İnsanlarda dopaminin son metaboliti HVA'dir. MSS'de DA turnoverı kısmen tirozinin dokularca tutulumu ve transportu tarafından regüle edilir. Diğer amino asitler gibi tirozinin kan seviyeleri de, tirozinin protein depolarından (asıl olarak kaslardan) kana bırakılması ile dokular (asıl olarak karaciğer) tarafından tutulumu arasındaki denge tarafından belirlenir. Yani tirozin kaslardan fazla miktarda salınmasına rağmen karaciğer tarafından fazla tutuluyorsa, kan seviyesi bir yükselme göstermeyecektir. Amino asitlerin dokular tarafından tutulumu hücre membranını aşmalarına yardımcı olan transport sistemleriyle ilgilidir. Tirozin tarafından kullanılan L-transport sistemi, diğer "büyük nötral amino asitler" (BNAA)'ce de kullanılan transport sistemidir. BNAA'lar tirozinin dışında fenilalanin, triptofan, valin, lösin ve izolösindir. KBB'de tirozin transportu, bu amino asitin fizyolojik konsantrasyonlarıyla sınırlıdır. Bu nedenle transport öteki BNAA ile bir yarışma içinde gerçekleşir (9). Öte yandan, amino asitlerin plazmadan beyne transportlarının b-adrenerjik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir. Buna göre BNAA'ların beyne transportunu ß-adrenerjik agonist izoprenalin artırırken, ß-bloker propranolol ise azaltır.

Şizofrenide, tirozindeki değişikliklerin araştırıldığı çalışmalardan ilkinde Bjerkenstedt ve ark. (1985) BOS'daki HVA ve plazmadaki amino asit düzeylerini incelemişler ve şizofren hastalarda taurin, alanin, valin, metionin, izolösin, lösin, fenilalanin, lizin konsantrasyonlarının önemli ölçüde yüksek; buna karşın glutamin ve histidin konsantrasyonlarının ise düşük olduğunu göstermişlerdir (10). Her iki cinsiyette de şizofren hastaların BOS HVA düzeyleri düşük bulunmuştur. İlginç olarak, şizofrenlerde HVA değerleriyle valin, lösin, izolösin, fenilalanin ve lizinin kan konsantrasyonları anlamlı bir negatif korelasyon vermektedir. Yani şizofrenlerde BOS'nda HVA değerleri düştükçe, kanda yukarıda sayılan amino asit konsantrasyonları yükselmektedir. Bu bulgu tirozinin, KBB'de hastalığın başlamasında önemi olan fizyopatolojik bir mekanizmayı harekete geçirdiğini düşündürmektedir. Aslında tirozinin KBB'yi geçmekte zorlanışı, şizofreninin DAerjik teorisine ters gibi durmaktadır. Yani bu durumda tirozinden daha az DA yapılacak ve şizofrenlerde DAerjik hiperaktivasyon değil, aksine hipoaktivasyon görülecektir. Ancak burada dikkat çekilen bir nokta, MSS'ne tirozinin azalmış transportu sonunda, DAerjik nöronların kompansatuvar bir aktivasyon göstermeleri ve sonunda yeniden DAerjik hiperaktivasyona ulaşmalarıdır.

Şizofrenide, tirozindeki değişikliklerin araştırıldığı çalışmalardan ikincisinde ise Hagenfeldt ve ark. (1987) in vitro olarak fibroblastlarda tirozin transportu üzerinde çalışmışlar ve şizofrenide azalmış tirozin transportu hipotezini destekleyen bir bulgu olarak tirozinin V_{max} değerinde azalma bulmuşlardır (11). Belli bir ortamda, substrat konsantrasyonu artırılarak bütün reseptörler doyurulursa, maksimum hıza erişilir (V_{max}). Bu noktadan sonra konsantrasyon ne kadar artırılırsa artırılsın hız değişmez ve sabit kalır. V_{max} ortamdaki enzim miktarına, enzim üzerindeki aktif nokta sayısına ve ilaç-enzim kompleksinin son ürüne ayrışma hız sabitine bağlıdır. Maximum hızın yarısına (1/2 V_{max}) ulaşmak için gerekli olan substrat konsantrasyonu da Km değeri olarak bilinir (12).

L- transport sistemini paylaşan ikinci bir amino asit ortama ilave edildiğinde, tirozinin V_{max} hızında daha da büyük bir düşme izlenmektedir. Şizofren hastalardaki bu değişme doğrudan transport sistemindeki değişikliklere bağlı olmayıp, aksine plazma membran fonksiyonundaki değişikliklerle ilgilidir. Şizofrenide membran fonksiyon bozukluğu şeklindeki değişiklikler tirozin transportunda farklılıklar yaratmakta, bu da DAerjik nöronlarda azalmış DA sentezine yol açmakta ve anılan nöronların kendilerini kompansatuvar değişikliklere sokmalarına neden olmaktadır.

Hagenfeldt ve ark. (1987)'nca şizofren hastalarda tirozinin transport kapasitesinin normallerden daha düşük bulunması, daha sonra yapılan bir çalışma ile de tekrarlanmıştır (13). Pozitron emisyon tomografisi (PET)'yle yapılan bir çalışmada ise şizofren hastalarda tirozinin beyne transportunda daha düşük bir akım oranı saptanmıştır (14). Daha sonra yapılan benzer bir çalışmada ise tirozin yüklenmesinin normal kontrollerde transport oranlarını etkilerken, hastalarda böyle olmadığı saptanmıştır. Tirozin yüklenmesinden sonra normal deneklerde transport dururken, şizofrenlerde bir değişme olmamıştır. Bu ise şizofrenlerde beyin tirozin düzeyinin giderek arttığının gösterilmesi açısından önemli bir bulgudur ve şizofren hastalarda tirozinin transportunun normal bireylerden farklı bir şekilde regüle edildiği hipotezine uygundur (15).

Psikotik hastalarda KBB'de bir bozulma olduğu söylenmektedir. Axelsson ve ark. (1982) şizofrenlerde BOS/serum albumin oranında belirgin bir artış olduğunu tespit etmişlerdir (16). Normalde bu artış, yaşla birlikte yavaş yavaş olmaktadır. Ancak Axelsson'un incelediği şizofren olguların hiçbirisi bu yükselmeyi gösterecek kadar yaşlı değildir. Yani artış yaşa bağlı değil, şizofreniye bağlıdır. Paranoid psikoz olgularıyla normaller karşılaştırıldığında, hasta grupta (normalde 20 sene sonra görülmesi gereken) KBB bozukluğunun çok erken başladığı bildirilmiştir. Bu durum ilaçların etkilerinden bağımsız ve hastalığa primer bir patolojidir. Bu patoloji nedeniyle plazmadaki toksik ürünlerin MSS'ye geçmeleri ya da amino asit transport sistemindeki bozulma nedeniyle MSS'ye yeterli amino asit ulaşamaması, psikotik bir tablonun ortaya çıkmasına neden olur.

Amino asitler ve beyin yapısal anormallikleri arasında bağlantı kurmaya çalışan araştırmalar olmuştur. Negatif şizofreni ile birlikte bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)'nde genişlemiş ventriküller ve DAerjik hipo ya da normal aktivasyon vardır. Genişlemiş ventriküllerle DAerjik son ürünlerin bağlantısını kurmaya çalışan çalışmalar da bu bulgulardan sonra gündeme gelmiştir. Gerçekten de şizofrenlerde genişlemiş ventriküllerle BOS HVA değerleri arasında negatif bir korelasyon vardır. Öte yandan, benzer şekilde ventrikül genişlemesi ile birlikte BOS amino asit konsantrasyonunu değerlendiren çalışmalar da yapılmıştır. İlk çalışmalarda şizofrenlerde BOS alanin, glisin, lösin, fenilalanin konsantrasyonlarında bir artış tespit edilmiştir. Sonraki çalışmalar bu yüksekliği lösinle de gösterebilmiştir. BOS amino asit seviyeleriyle ventrikül genişliğini korele etmeye çalışan araştırmalarda, yalnızca alanin yüksekliği ve ventrikül genişliği arasında yüksek bir korelasyon saptanmıştır.

Bu bulgudan sonra şu söylenebilir: ventrikül genişlemesine neden olacak beyin hasarı amino asit transport sisteminde de bozulmaya yol açmakta ve sonuçta BOS amino asit değerlerini yükseltmektedir. BOS amino asit yüksekliği yalnızca şizofrenide görülmez. Beyinde tahribata yol açan amiyotropik lateral skleroz, Parkinson hastalığı gibi bazı hastalıklarda da bu tür bir patoloji söz konusudur. Amino asitlerin bu özelliği bize şu kolaylığı sağlayabilir. BOS amino asit düzeylerinin sık sık ölçümü, bu gruptan hastalarda ventriküler genişlemenin daha ileri boyutlara ulaşıp ulaşmayacağının bilgisini önceden verebilir (17).

Çöliak Hastalığı ve şizofreni arasında değişik bağlantılar kuran, başta epidemiyolojik olmak üzere çeşitli araştırmalar mevcuttur. Dohan 1966'da iki hastalık arasında genetik bağlantı olduğunu vurgulayan bir hipotez geliştirmiştir (18). Hipotezine önemli bir kanıt olarak da iki hastalığın aynı coğrafi bölgelerde beraber görüldüğünü söylemiştir. Bu bulgu teyit edilememiştir. Ancak glutenden kısıtlı diyetin her iki hastalığa da iyi geldiğini bildiren çalışmalar vardır. Öte yandan hastalara glutenden zengin diyet verildiğinde psikotik semptomların alevlendiği bildirilmiştir (19). Manowitz (1978), "eğer Çöliak hastalığı şizofreni ile aynı etyolojiyi paylaşıyorsa, o zaman bazı biyokimyasal parametreler, örneğin amino asit dağılımı iki hastalıkta da benzerlik göstermelidir" şeklinde bir hipotez geliştirmiştir (20). Manowitz bu düşünceyle başlattığı çalışma sonucunda, her iki hastalığın ortak bir predispozan faktöre sahip olduğunu ileri sürmüştür. Belki şizofrenlerin tümü için olmasa bile, bir alt grubunda böyle bir ortak etyolojik faktör bulunabilir. İlginç bir nokta, çöliak hastalarının %66-88'i HLA-B8 antijenine sahiptir. Bu antijenin, hebefrenik şizofrenlerin de antijeni olduğu gösterilmiştir (21).

GABA ve ŞİZOFRENİ

Uzun bir süreden beri, şizofreninin nörokimyasal patolojisinde GABA'nın rolü bilinmektedir. Glutamerjik nöronlara nazaran GABAerjik nöronlar beyindeki egemen nöronal hücre topluluklarından oluşur ve GABA içermeyen herhangi bir nöral devre yoktur (22). MSS'de GABA bazı GABAerjik nöronlarda yapılır. Bunlar kısa aksonlu küçük internöronlardır.

GABA sentezi, depolanması, salınımı

GABA, glutamat dekarboksilaz (GAD) enzimi tarafından glutamattan sentez edilir. Bu enzim sinir uçlarında ve en fazla da sitoplazmada yoğun olarak bulunur. İmmunohistokimyasal yöntemlerle sinaptik veziküllerdeki GAD'ı gösterebilmek mümkün olmamıştır. GABA sinoptozom fraksiyonunun içinde

asla bulunmaz. GABAerjik terminallerdeki GABA konsantrasyonu 50-150 mM arasında değişmektedir. Glutamat konsantrasyonu, glutamat benzeri immunoaktivite ölçümünde negatif çıktığından ve ayrıca GABAerjik terminallerin dejenerasyonu az da olsa glutamat kaybına yol açtığından dolayı düşük çıkmaktadır. GABA sentezinde kullanılan glutamat, önemli oranda glikoz veya glutaminden elde edilmektedir. Hipoglisemi durumunda glutamindeki belirgin azalma GABA düzeyini etkilemez. Bu bize, GABA sentezini devam ettirmek için ihtiyaç duyulan glikoz ve glutamin düzeylerinin düşük olduğunu gösterir. Salındıktan sonra GABA kendi sinir uçlarından veya yüksek etkili "uptake" sistemlerine sahip olan glial hücreler tarafından toplanır. GABA'nın salınımında da bir otoregülasyon söz konusudur. GABA'nın ekstrasellüler düzeyi BOS'da veya ventrikül sıvısında görüldüğü üzere düşüktür. Bu, olasılıkla yüksek etkili geri alım sistemlerinin çalışmasının bir sonucudur. BOS'da GABA önemli ölçüde homokarnosin ile konjuge haldedir.

GABA Enzimleri

GAD (glutamik asit dekarboksilaz) üzerinde, ilk olarak Wu tarafından çalışmalar yapılmıştır. Bu enzimin geçen yıllar içinde, farklı dokulardan elde edilmiş 7 ayrı tipi bulunmuştur. Pekçok çalışmada GAD'ın apoform ve piridoksal fosfata güçlü bir şekilde bağlanmış holoform halinde bulunduğu görülmüştür. Holoform GAD MSS'nin her yerinde bulunurken, apoform GAD epeyce farklılıklar göstermekte ve GABA'dan zengin yerlerde yüksek, GABA'dan fakir yerlerde ise düşük oranda bulunmaktadır. Her iki form GAD'ın piridoksal fosfata bağlanmasındaki farklılık, ısıya duyarlılık ve elektroforetik hareketlilikleri ayrıştırılmıştır. Pek çok çalışma, in vivo ortamda GAD'ın piridoksal fosfatla bağlanmasının, başından sonuna kadar kontrol altında olduğunu göstermektedir. Bu kontrolde adenozin nükleotidler ve fosfat iyonları işe karışmaktadır.

GABA ilk olarak, GABA transferaz (GABA-T) enzimi tarafından süksinik semialdehide metabolize edilir ve sonra süksinik semialdehid dehidrogenaz enzimi ile süksinik aside dönüşüm olur. GABA-T, diğer tüm aminotransferazlar gibi piridoksal fosfatla sıkıca bağlıdır. Biyokimyasal çalışmalarda beynin değişik bölgelerinde, GAD ile GABA-T düzeyleri arasında açık bir korelasyonun olmadığı görülmüştür.

GABAerjik yapıların lokalizasyonu

1970'de yapılan çalışmalarla, GAD ilk olarak serebellum Purkinje

hücrelerindeki gibi inhibitör terminallerde bulunmuştur. Daha sonradan biyokimyasal, otoradyografik, immunohistokimyasal ve farmakohistokimyasal yöntemlerle GABA'nın geri alınımı, GAD'ın lokalizasyonu, GABA-T gösterilmiştir. Son dönemlerde GABA'nın immunohistokimyasal lokalizasyonunun saptanması da mümkün olabilmektedir.

GABA'nın MSS'de lokalizasyonu

1. Neokorteks: Değişik kortikal tabakalarda GABA veya GAD'ın küçük farklılıkları vardır. Genel olarak neokorteksteki GABA miktarının lokal nöronlara bağlı olduğu kabul edilir. İmmunohistokimyasal yöntemlerle neokorteksteki GABAerjik hücrelerin morfolojisi incelenebilir. Bu hücrelerin çoğu dikensizdir veya ince spinöz çıkıntılara sahiptir.

2. Hipokampüs: Biyokimyasal çalışmalarda, GAD'ın bimodal yayılımının, hipokampal yapının moleküler ve piramidal/granüler tabakalarında bir pik yaptığı görülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda hemen hemen tüm GAD aktivitesinin lokal nöronlar tarafından gösterildiği belirlenmiştir. Hipokampüste GAD bazı hücrelerde kolesistokinin (CCK) ile beraber bulunmaktadır. Subkortikal beyaz matrikste ise somatostatin ile beraberdir.

3. Bazal ganglion: Pekçok nörolojik hastalıkla ilişkili olan bazal ganglionlardaki GABA'nın fonksiyonu ve lokalizasyonu üzerine dikkatler yoğunlaşmaya başlamıştır. GABA düzeyleri kaudat-putamende orta seviyedeyken; globus pallidus, entopedunkülaris ve substantia nigra'da yüksek düzeydedir. Kaudat-putamende lokal nöronlardaki GAD, örneğin kainik asidin kullanıldığı çalışmalarla gösterilmiştir. GAD hücrelerinin yarısında lö veya met- enkefalinler de bulunmaktadır. Globus pallidusda GAD aktivitesi en çok sinir hücresinin gövdesi ve dendritlerinin etrafındaki terminallerde vardır. Bu terminallerin çoğu simetrik tiptedir. Çalışmalar, globus pallidustaki GAD aktivitesinin kaudat-putamendeki hücrelerden doğduğunu göstermektedir. Globus pallidustaki bir lezyon GAD aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır. Entopedünkülaristeki GAD, başlıca neostriatumdaki hücrelerden oluşmaktadır. Bu bölgedeki bir lezyon Lateral Habenula'daki GAD kaybına neden olmaktadır; böylece bu yolun GABAerjik olduğu görülmektedir. Substansiya nigradaki GABAerjik aktivitenin büyük çoğunluğu neostriatumdaki, az bir kısmı da globus pallidustaki hücrelerden oluşmuştur. Substansiya nigra retikulatadaki lokal GABAerjik hücreler de GABAerjik aktiviteye katkıda bulunur. Substansiya nigra pars kompaktadaki terminallerin yaklaşık %80'i GABAerjiktir. Substansiya nigradaki her hücre gövdesi ve dendriti GABAerjik

terminallerle ilişkidedir. Nükleus akkümbens ve olfaktör tüberkül kaudat-putamene göre daha fazla miktarda GABA ve GAD içerir. GAD en fazla ventral globus pallidusta bulunmuştur.

4. Talamus: Talamus genelde GABAerjik parametreler yönünden zengin değildir. Talamustaki nükleus retikularisin GABAerjik hücreler için önemli bir kaynak oluşturduğu zannedilmektedir. Talamik bölge ayrıca, substansiya nigra pars retikulatadaki nöronlardan gelen GABAerjik girdileri alır. Lezyon çalışmaları ventromedial ve parafasiküler nükleuslardaki GAD ve GABA'nın azaldığını göstermiştir. Entopedünkülarise kainik asid injeksiyonu entopedünkülar/talamik liflerin GABAerjik olduğunu destekler.

5. Hipotalamus: Hipotalamik bölge GABAerjik parametreler yönünden zengindir ve en yüksek düzeylere preoptik ve anterior hipotalamik alanlarda rastlanmaktadır. Lezyon çalışmaları ile nükleus akkümbensten supraoptik nükleusa GABAerjik girdiler olduğu desteklenmektedir. Glutamat tedavisi GABAerjik arkuat nöronlarının infundibulumdan dışa doğru yayıldığını destekler. İmmunohistokimyasal çalışmalarda, dopaminerjik infundibular nöronlarda GABAerjik akson terminallerinin varlığı gösterilmiş olup; arkuat-periventriküler komplexteki dopaminerjik hücrelerin GABAerjik kontrol altında olduğu ileri sürülmektedir. Tuberoinfundibular GAD aktivitesi, östradiol benzoat tedavisi ile artar. GABA'nın pek çok adenohipofizer hormonun ve hipotalamik hipofizotropik hormonların (ACTH, GH, LH, prolaktin) salgılanmasında değişmelere neden olduğu ileri sürülmektedir.

6. Amigdala: Bu bölgede GABA, filogenetik olarak daha eski çekirdeklerde (medial, kortikal ve ventral) daha yoğundur.

7. Cerebellum: Purkinje, yıldızsı, sepet ve Golgi hücrelerinin GABAerjik özelliği gösterilmiştir. Burada ilginç olan Golgi hücresi gövdesindeki GABA içeriğinin Purkinje hücre gövdesininkine göre daha yoğun olmasıdır.

8. Medulla: Rafe nükleusu, GABAerjik parametrelere daha fazla sahiptirler. GABAerjik aktivitenin hem nöronlar arasından, hem de serotonin (5-HT) nöronlarından oluştuğu ileri sürülmüştür. GAD içeren nöronların çoğu 5,7 dihidroksi triptamin tedavisine duyarlıdır. Rafe nükleusunda GABA agonistleri tüm bölgelerde 5-HT turnoverını azaltır. Bu etkinin, Rafe nükleusunda bulunan serotonerjik hücreler üzerine olan GABAerjik nöronlar arası etkilemeye bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Diğer mezensefalik bölgelerdeki GABAerjik lifler hakkındaki bilgiler azdır. Periakuaduktal gri cevher yüksek bir GAD içeriğine sahiptir. Medial hipotalamik lezyonlardan sonra bu içerikte bir azalma olur. Gözün motor nükleuslarının, süperior vestibüler nükleuslardan GABAerjik girdiler aldığı bulunmuştur.

GABA Reseptörleri

GABA, klor iyonu kanallarının açılmasını kontrol ederek inhibitör etki gösteren bir nörotransmiter olarak tanımlanmıştır (23). GAD aktivasyonu yolu ile prekürsör aminoasidi olan L-glutamattan oluşur. Bu enzim spesifik olarak GABA sinir uçlarında bulunur. Bu sinir uçları tüm beyin sinapslarının %30'unu oluşturur. GABA ayrıca karbonhidrat metabolizması ile bağlantılıdır ve glikoz bir diğer prekürsörüdür. Glikozun yıkım ürünlerinden birisi olan süksinik semialdehidin süksinik aside metabolize olması ile başlayan döngüden de elde edilmektedir.

GABA reseptörleri en yoğun şekilde hipokampüs, serebral korteks ve serebellumda bulunur. İki tip GABA reseptörü gösterilmiştir. İlki yüksek afiniteli tip olup, muskinol ve GABA'yı bağlar. İkincisi ise düşük afiniteli tip olup, benzodiyazepin bağlayıcı bölgenin düzenleyici kontrolü altındadır (23,24).

GAD bazal ganglionların bazı bölgelerinde ve substansiya nigrada yüksek yoğunlukta bulunur. Hemen hemen bütün nöronlar GABA'ya duyarlıdır. GABA reseptörleri beyinde yaygın olarak bulunur. Reseptörler öncelikle "bicuculline" 'e duyarlı (GABA-A) ve duyarsız (GABA-B) olarak ayrılmıştır. GABA-A reseptörlerini, ayrıca sinaptik ve ekstrasinaptik olarak ayırmak mümkündür. İki reseptör farklı agonistlere farklı afiniteler gösterir.

Bağlanma çalışmaları ile beyindeki GABA reseptörlerinin, GABA'ya karşı da farklı afiniteler gösterdiği ileri sürülmüştür (yüksek, orta, düşük). Olsen ve Snowman (1982)'ın modeline göre, 3 farklı bağlanma bölgesi klor kanallarının açılmasını sağlar ve bu 3 bölge farklı ilaçların etkisi ile birbirlerine dönüşebilir (25). İlginç olan, p-diazobenzen sülfonik asit ve tetrametionin ile düşük afiniteli bölgeler elimine edilirken; katotrofik anyon tiosiyanat ile yüksek afiniteli bölgeler elimine edilmektedir. Düşük afiniteli GABA bölgelerinde antagonistlerin bağlanmasında önemli olan hidrofobik aksesuar bir bölgenin var olduğu ileri sürülmektedir.

GABA'nın membran fraksiyonlarına afinitesi, bu fraksiyonu oluşturan kimyasal maddelerin karışımına bağlıdır. Değişik tiplerde endojen inhibitörlerin varlığı bilinmektedir. Bunlar içinde en çok tanınanı GABA-modülindir. Bu endojen inhibitörler in vivo olarak reseptörler arası etkileşimleri düzenlemektedir.

GABA-A reseptörleri belirgin şekilde klorid iyonofor ile ilişkilidir. Bu iyonofor farklı pek çok bölge içerir ve konvülzif ajanlar (pikrotoksin, dihidropikrotoksin, t-bütilbisiklofosforotiyanat) için de bağlanma bölgeleri vardır. Barbitüratlar dihidropikrotoksinin bağlanmasını inhibe ederken, GABA'nın ve benzodiazepin agonistlerinin bağlanmasını artırırlar. Benzodiazepinler pikrotoksin bölgesinden farklı bir bölgeye bağlanırlar. Ayrıca düşük afiniteli GABA bağlanma bölgelerine GABA'nın bağlanmasını artırırlar. Bu etkilerini klorid kanallarının açılma frekansını artırmayla gösterirler.

GABA-B reseptör agonistleri beynin pek çok bölgesindeki nöronların çalışmasını azaltır, MSS'de ve periferdeki otonomik sinir uçlarında monoamin salımını düzenler. GABA-B reseptörünün spastisite ve nörodepresyonla ilişkili olabileceğine dair pek çok kanıt vardır.

GABA-DA eş-lokalizasyonu

GABA-A reseptör kompleksinin multisentrik bir iyon kanalları kümesi olduğu bildirilmiştir. Farklı olarak eksprese edilen 10'un üzerinde altünitesi vardır. Reseptörün farklı altünite oluşumları farklı işlevsel özellikler gösterir. A9 DA hücrelerinde eksprese edilebilen alfa-3 ve 4, beta-3 ve 4 altüniteleri pars kompaktada bulunur. Pars kompaktadaki DA hücrelerinin alfa-3 ve gamma-2 altünitelerinden ibaret olan GABA-A reseptörünü eksprese ettiği saptanmıştır. Eldeki verilerin büyük bir kısmı substansiya nigra ve VTA'da hem DAerjik olan ve hem de DAerjik olmayan nöronların her ikisinde de GABA-A reseptörlerinin varlığını göstermektedir. MSS'de merkezi DA nöronlarında GABA'nın birlikte olduğu gösterilmiştir. Eş-lokalize DA-GABA nöronları, hipotalamusun arkuat nükleusunda ve olfaktor bulbusun periglomerüler hücrelerinde bulunmuştur (26,27).

GABA ve şizofreniyle ilişkisi

GABA hipotezi ilk defa Roberts (1972)'ın bazal ganglionlarda GABA ve dopaminin etkilerinin iki taraflı (resiprokal) doğada olduğuna dair gözleminden doğmuş olup; bu hipotezde şizofrenide GABA sisteminde bir hasarlanma olduğu ileri sürülmüştür (28). Striatal ve limbik sistemlerde DA ve beyindeki en

önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA arasındaki karşılıklı etkileşimler de yeni yeni saptanmıştır (27,29). Artık şizofrenide GABAerjik fonksiyondaki bir eksikliğin DAerjik aktivitede bir artışa neden olabileceği akla yatkın olarak görülmektedir. Roberts, hipotezinin GAD aktivitesinin ölçümü ile kolaylıkla test edilebileceğini ileri sürmüştür (28). Bu enzim, GABAerjik nöronlarda fazlasıyla bulunmakta ve glutamatı dekarboksile ederek GABA formuna dönüştürmektedir. Bird ve ark. (1977)'nın yaptıkları bir çalışmada, GAD aktivitesini nükleus akkümbens, putamen, amigdala, hipokampüsten elde ettikleri örneklerde ölçmüşler ve şizofrenik grupta incelenen tüm beyin bölgelerinde enzim aktivitesinin önemli ölçüde azaldığını açıklamışlardır (30). Diğer araştırıcılar da şizofrenikler ve kontrol gruplarından elde edilen postmortem beyin örneklerinde de benzer GAD aktivitesi bulmuşlardır (31-33). Bird ve ark. (1978), daha sonra yaptıkları geniş bir çalışmada şizofreniklerde bronkopnömoniye bağlı ölümlerin daha sık görüldüğünü, terminal hipoksinin zıt bir şekilde GAD aktivitesini etkilediğini belirtmişlerdir (34).

Postmortem beyin örneklerinde de GABA konsantrasyonu saptanmıştır. Perry ve ark. (1979) şizofrenlerin nükleus akkümbens ve talamuslarından elde edilen beyin örneklerinde GABA konsantrasyonunda belirgin azalma olduğunu saptamışlardır (35). Bununla birlikte Cross ve ark. (1979), bu bulguları destekleyecek verileri elde edememişler ve kontrol grupları ile karşılaştırılan şizofrenlerin beyin GABA konsantrasyonunda farklılık olmadığını belirtmişlerdir (36).

Reynods ve ark. (1990), presinaptik GABAerjik nöronların durumunu saptamak için GABA uptake bölgelerine nipekotik asit bağladıkları bir çalışmada, şizofreniklerin hipokampüs bölgesinde bilateral olarak 3H nipekotik asidin bağlanmasının azaldığını gözlemlemişlerdir (37). Bu sonuçlar sol hemisferdeki uptake bölgelerinde oldukça büyük defisitler olduğunu göstermektedir, ayrıca bunlar hipokampal nöronlardaki lateralize kayıpların bir kanıtı da olmaktadırlar. Yazarlar, hipokampal nöronlardaki bu kaybın limbik DA sistemindeki bir disinhibisyonla sonuçlandığını ve nöroleptik tedavisi ile şizofreni semptomlarının iyileşmesinin bu yoldan olduğunu ileri sürmektedirler.

Postmortem beyin örneklerinde yapılan, GABA reseptörlerine ligand bağlanma çalışmaları kontrol grupları ile şizofrenler arasında belirgin bir farklılık olmadığını göstermektedir (38,39). Fakat son dönemlerdeki pek çok çalışmada ise, şizofrenlerin singulat girus, kaudat nükleus ve prefrontal kortekslerindeki GABA reseptörlerine ligand bağlanmasında bir artış olduğu belirtilmektedir (40,41).

Erken farmakolojik kanıtlar GABAerjik sistemdeki yetersizliğin, şizofreni etiyolojisinde önemli bir rolü olduğunu desteklememektedir. Bu yönde yapılan araştırmalardan birisinde, GABA agonisti olan baklofenin şizofreni tedavisinde etkili olmadığı, hatta zararlı olduğu gösterilmiştir (42). Tamminga ve ark. (1978) bir diğer güçlü GABA agonisti olan muskimol uygulamasının, şizofreni tedavisinde terapötik bir etkinliğe sahip olmadığını saptamışlardır (43). Yakın zamandaki çalışmalar ise bu görüşlerin aksine GABA'nın şizofreninin etyopatajenezinde doğrudan ya da dolaylı bir role sahip olduğuna işaret etmektedir. Postmortem şizofren beyinlerinin limbik ve prefrontal kortikal bölgelerinde GABA-A reseptörü dansitesinde bir artış olduğu kadar, GABAerjik nöronların sayısında da bir azalma gözlenmiştir (44). Ayrıca, GABAerjik nöronlar glukokortikoid hormonlara ve keza glutamerjik eksitotoksiteye daha hassas bulunmuştur. Bazı glutamerjik nöronların, şizofrenlerin singulat giruslarında sayıca artmış oldukları gözlenmiştir. Bu ise şizofreninin patojenezinde stresin rolüyle beraber, en azından bir hassasiyet faktörü olarak GABA'nın önemli bir rolü olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir. Örneğin intrauterin veya neonatal obstetrik komplikasyonların veya diğer stresli olayların bir sonucu olarak, ergenlik döneminde hastalığın seyrinde GABAerjik bir disfonksiyon ortaya çıkabilir. Psikoz veya stres esnasında negatif geribildirim mekanizmalarının aktive olması durumunda, uzun süreli belki de yaşam boyu hassasiyet değişmeleriyle sonuçlanan, yok edici bir etki ortaya çıkabilir (22).

Carlsson, psikomotor aktivite ve psikotik etyojenezin alt beyinsapı ve korteksten striatuma projekte olan DA ve glutamat yolakları arasındaki karşılıklı bir etkileşmeye bağlı olduğunu ileri sürmüştür (45). Bu nörotransmiterler, tama yakın bir şekilde biri diğerine antagonisttir. Striatal GABAerjik projeksiyon nöronları aktive edildiğinde ilkinde inhibitör, daha sonra stimülatör olurlar. İndirekt striotalamik yolaklara ait olduğu bilinen bu GABAerjik projeksiyon nöronları, talamokortikal glutamerjik nöronlara inhibitör bir etki gösterirler; böylece korteksi duyusal aşırı bir yüklenmeden veya aşırı uyarılmışlıktan korumak için talamusa gelen duyusal girdiler filtre edilir. DA hiperaktivitesinin veya kortikostriatal glutamat yolağının hipofonksiyonunun bu koruyucu etkiyi azaltacağı ve böylece konfüzyon veya psikoza neden olacağı ileri sürülmektedir.

Şizofreninin nöropatolojisine yönelik araştırmalardaki yeni gelişmeler bize özellikle GABAerjik internöronlar olmak üzere, bazı nöron alttiplerinde nörokimyasal ve histolojik belirleyicilerdeki değişmeleri göstermektedir. Nöropsikolojik, görüntüleme ve patalojik çalışmalarda işe karışan beyin

bölgeleri prefrontal korteks, temporal korteks ve medial temporal loptur. Bu bölgeler ve diğerlerinde internöronlar esas olarak inhibitör bir kontrol işlevini sağlar. Özellikle GABAerjik internöronların alttipleriyle daha az veya daha fazla ilişkili olan nörokimyasal göstergelerin büyük bir kısmı, bazı uyumsuzluklar olsa da genellikle şizofrenide kortikal GABAerjik internöron defisitlerinin selektif bir paternini göstermektedir (46,47).

Şizofrenide hipokampüs ve diğer temporal lop yapılarında GABA uptake alanlarına (3H)nipekotik asit bağlanmasında eksiklikler olduğu ve posterior hipokampüste ise GABA'nın azaldığı gösterilmiştir (48,49). Sol hemisferdeki GABAerjik inervasyon için bu azalma daha derindir ve dopamine lateralize olmuş değişmelerle ilginç bir ilişki gösterir (37). GABA, GABAerjik internöronlar için duyarlı bir belirleyici değildir. GAD, GABA sentezleyen nöronlar için daha duyarlı bir belirleyici olabilir. Yapılan çalışmalarda şizofrenide prefrontal kortekste GAD mRNA eksprese eden nöronların sayısında bir azalma olduğu gösterilmiştir (50,51).

Şizofren deneklerin beyin dokularında GABA reseptörleriyle ilgili çok sayıda çalışma vardır. Şizofrenide frontal kortikal bölgelerde, GABA-A reseptörlerine bağlanma artışı bildirilmiştir (52,53). Bu durum GABAerjik nöronların kaybı sebebiyle postsinaptik reseptör alanlarındaki kompensatuvar up-regülasyonun bir sonucu olarak yorumlanmıştır. Bu bulgu, prefrontal kortekste GABA-A reseptör bağlanmasında artış saptayan erken çalışmalarla uyumludur (41). Daha yeni çalışmalar ise hem GABA ve hem de GAT-1 mRNA, her ikisinin de eksikliğinde GABA-A subünit mRNA'nın yükselmiş olduğunu göstermektedir (54).

Kortikal GABAerjik nöronların belirleyicileri olarak GAD dışında nöropeptitler ve kalsiyum bağlayan proteinlerden de bahsedilmektedir. Korteksin GABAerjik hücreleri nöropeptitlerle eş-lokalizasyonlarına göre tanımlanabilir veya alt gruplara ayrılabilir. Bunlar kolesistokinin, somatostatin, nöropeptit Y ve vazoaktif intestinal polipeptittir. Bu peptitler için immünpozitif hemen tüm kortikal nöronlar GABAerjiktir. Bazı şizofren hastalarda limbik beyin bölgelerinde CCK ve somatostatin kayıpları gösterilmiştir (55). Gabriel ve ark. (1996) da keza kognitif olarak bozulmuş şizofrenlerin bir serisinde kortikal CCK eksikliği tanımlamıştır (56). Bu bulgularla uyumlu CCK mRNA eksiklikleri, entorinal korteks kadar frontal ve temporal kortekste de bulunmuştur (57). Somatostatin de keza şizofrenide yine GABAerjik nöronal defisit ile uyumlu olarak frontal kortekste azalmıştır (58). Bazı kortikal GABAerjik hücrelerin bir ögesi olan, vazoaktif intestinal polipeptit (VIP)'in de kortekste azaldığı bildirilmiştir (56). GABAerjik nöronların altgrupları için

diğer belirleyiciler nitrik oksit sentetaz enzimini içerir. Bu enzim histokimyasal olarak tanımlanmış nikotinamid adenin dinükleitid fosfot diaforazın ana komponentidir. Şizofrenide bu enzim aktivitesini gösteren hücre boyanmasında frontal kortekste bir eksiklik gösterilirken, beyaz cevherin altında daha derin kısımlarında bir artma gösterilmiştir (59).

Kortikal GABAerjik nöronları alt bölümlere ayıran ikinci bir faktör kalsiyuma bağlı protein (CBP) tipidir. CBP'ler üç tanedir: parvalbumin, kalretinin ve kalbindin. Bu nöronlar parvalbumin-, kalretinin- ve kalbindin-immünreaktif nöronlar olarak bilinirler. Rat çalışmaları parvalbumin-immünreaktif nöronların kortikotropin-salıcı faktör dışındaki nöropeptitlerle ya hiç ya da çok az eş-lokalize olduğunu göstermektedir (60). Kalbindin somatostatin ve nöropeptit Y ile eş-lokalize olurken; VIP ve CCK ile eş-lokalize değildir. Kalretinin-immünreaktif nöronlar ise tipik olarak VIP için immünreaktiftir (61).

Şizofrenide kortikal CBP-immünreaktif nöronların değerlendirilmesinde, prefrontal kortekste kalbindin içeren nöronlarda bir artış gözlenirken; kalretinin nöronal dansitesinde bir değişiklik saptanmamıştır (62). Başka bir araştırmada ise şizofrenide frontal uçta parvalbumin-immünreaktif nöronlarında bir eksiklik gösterilmiştir (63). Aynı dokuların araştırılması ayrıca, kalretinin-içeren nöronların etkilenmediğini göstermektedir (64). Bu konuda yapılan pek çok araştırma birbiriyle çelişen, spekülatif ancak geleceğe dönük araştırma ipuçları sunmaktadır.

Sonuç olarak, şizofren hastalarda yukarıda çeşitli yönleriyle özetlenen amino asit anormallikleri vardır. Ancak bu anormallikler bütünüyle, şizofreniye özelleştirilebilmiş değildir. Günümüzde varılan nokta eş-transmiter ve eş-lokalizasyonların şizofreninin etyolojisinde oldukça önemli rollere sahip olduklarıdır. Ancak henüz hiçbir sonuç spekülatif olmaktan daha ileriye gidememiştir. Yapılacak araştırmaların konuya daha da açıklık kazandıracağına inanmak gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Shank RP, Smith-Swintosky VI, Twyman RE. Amino Acid Neurotransmitters. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Seventh Edition on CD-ROM,2000, Chap.1.5
2. Paul SM. GABA and Glycine. In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Bloom FE, Kupfer DJ (Eds.), New York: Raven, 2000
3. Wise CD, Baden MM, Stein L, Post-mortem measurement of enzymes in human brain: evidence of a central noradrenergic deficit in schizophrenia. J Psychiatr Res. 1974;11:185-198

4. Sarıoğlu Y, Kaya T. Şizofrenik Hastalarda ve normal kontrollerde serum DBH aktiviteleri, Nöroleptik ilaçların serum DBH üzerine etkileri. I. Klinik psikofarmakolojide yenilikler Sempozyumu, İstanbul, 1991
5. Penrose LS. Lancet 1935;2 : 192
6. Poisner AM. Serum phenylalanine in schizophrenia: biochemical genetic aspects. J Nerv Ment Dis 1960;131:74-76
7. Reveley AM, Reveley MA. Screening for adult phenylketonuria in psychiatric inpatients. Biol Psychiatry 1982;17:1343-1345
8. Pepplinkhuizen L, Bruinvels J, Blom W, Moleman P. Schizophrenia-like psychosis caused by a metabolic disorder. Lancet 1980;1:454-456
9. Fernstrom JD, Faller DV, Neutral amino acids in the brain: changes in response to food ingestion. J Neurochem. 1978;30:1531-1538
10. Bjerkenstedt L, Edman G, Hagenfeldt L, Sedvall G, Wiesel FA. Plasma amino acids in relation to cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy controls. Br J Psychiatry 1985;147:276-282
11. Hagenfeldt L, Venizelos N, Bjerkenstedt L, Wiesel F-A. Decreased tyrosine transport in fibroblasts from schizophrenic patients. Life Sci 1987;41:2749–2757
12. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 1, 4. Ankara, 1987:122-123
13. Wiesel F-A, Venizelos N, Bjerkenstedt L, Hagenfeldt L. Tyrosine transport in schizophrenia. Schizophr Res 1994;13:255–258
14. Wiesel FA, Blomqvist G, Halldin C, Sjogren I, Bjerkenstedt L, Venizelos N, Hagenfeldt L.The transport of tyrosine into the human brain as determined with L-[1-11C]tyrosine and PET.J Nucl Med. 1991;32:2043-2049
15. Wiesel F-A, Andersson JLR, Westerberg G, Wieselgren I-M, Bjerkenstedt L, Hagenfeldt L, Långström B. Tyrosine transport is regulated differently in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research 1999; 1:37-42
16. Axelsson R, Martensson E, Alling C. Impairment of the blood-brain barrier as an aetiological factor in paranoid psychosis. Br J Psychiatry 1982;141:273-281
17. Nasrallah HA, Olson SC, McCalley-Whitters M, Chapman S, Jacoby CG. Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. A preliminary follow-up study. Arch Gen Psychiatry 1986;43:157-159
18. Dohan FC. Cereals and schizophrenia data and hypothesis. Acta Psychiatr Scand 1966;42:125-152
19. Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J, Nasrallah H, Luchins D, Bigelow L, Linnoila M, Fischer SH, Bjornsson TD, Carman J, Gillin JC, Wyatt RJ. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1981;138:1208-1211
20. Manowitz P. Amino acid levels in schizophrenia: a clue to etiology. Biol Psychiatry 1978;13:489-491
21. McGuffin P, Farmer AE, Yonace AH. HLA antigens and subtypes of schizophrenia. Psychiatry Res 1981;5:115-122
22. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML.Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: New evidence Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2001;41:237-260
23. Tallman JF, Paul SM, Skolnick P, Gallager DW. Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the benzodiazepines. Science 1980;207:274-281
24. Enna SJ, Collins JF, Snyder SH. Stereospecificity and structure--activity requirements of GABA receptor binding in rat brain.Brain Res 1977;124:185-190

25. Olsen RW, Snowman AM.Chloride-dependent enhancement by barbiturates of gamma-aminobutyric acid receptor binding.J Neurosci 1982;2:1812-1823
26. Fritschy J-M, Benke D, Mertens S, Oertel WH, Bach T, Mohler H. Five subtypes of type A gamma-aminobutyric acid receptors identified in neurons by double and triple immunofluorescence staining with subunit-specific antibodies. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:6726–6730
27. Deutch AY, Bean AJ. Colocalization in Dopamine Neurons. In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Bloom FE, Kupfer DJ (Eds.), New York: Raven, 2000
28. Roberts E. Prospects for research on schizophrenia. An hypotheses suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia.Neurosci Res Program Bull 1972;10:468-482
29. Santiago M, Machado A, Cano J. Regulation of the prefrontal cortical dopamine released by GABA-A and GABA-B receptor agonists and antagonists. Brain Research 1993; 630:28-31
30. Bird ED, Spokes EG, Barnes J, MacKay AV, Iversen LL, Shepherd M.Increased brain dopamine and reduced glutamic acid decarboxylase and choline acetyl transferase activity in schizophrenia and related psychoses. Lancet 1977;2:1157-1158
31. McGeer PL, McGeer EG. Possible changes in stiatal and limbic cholinergic systems in schizophrenia. Archives of General Psychiatry 1977;34:1319-1323
32. Roberts E. The GABA system and schizophrenia.In Usdin,E.,Barchas,J.D.(eds) Neuroregulators and Psychiatric Disorders, Oxford Unıversity Press,Oxford, 1977
33. Cross AJ, Owen F. The activities of glutamic acid decarboxylase and choline acetyltransferase in post-mortem brains of schizophrenics and controls. Biochemical Society Transactions 1979;7:145-146
34. Bird ED, Spokes EG, Barnes J, Mackay AV, Iversen LL, Shepherd M. Glutamic-acid decarboxylase in schizophrenia. Lancet 1978;1:156
35. Perry TL, Kish SJ, Buchanan J, Hansen S. Gamma-aminobutyric-acid deficiency in brain of schizophrenic patients. Lancet. 1979;1:237-239
36. Cross AJ, Crow TJ, Owen F. Gamma-aminobutyric acid in the brain in schizophrenia. Lancet. 1979;1:560-561
37. Reynolds GP, Czudek C, Andrews HB. Deficit and hemisphere asymmetry of GABA uptake sites in hippocampus in schizophrenia. Biological Psychiatry 1990;27:1038-1044
38. Bennett JP, Enna SJ, Bylund DB, Gillin JC, Wyatt RJ. Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. Archives of General Psychiatry 1979;36:927-934
39. Owen F, Crow TJ, Cross AJ, Lofthouse R, Poulter M. Neorotransmitter receptors in brain in schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavia 1981;63(Suppl.291): 20-28
40. Benes FM, Sorenson I, Vincent SL, Bird ED, Sathi M. İncreased density of glutamate-immunoreactive vertical processes in superficial laminae in cingulate cortex of schizophrenic brain.Cerebral Cortex 1992;2:503-512
41. Hanada S, Mita T, Nishimo N, Tanata C. 3H-Muscimol binding sites increased in autopsied brains of chronic schizophrenics. Life Sciences 1987;40:259-266
42. Simpson GM, Lee JH, Shrivastsa RK, Branchy MM. Baclofen in schizophrenia. Lancet 1975;1:966-967
43. Tamminga CA, Crayton JW, Chase TN. Muscimol: GABA agonist therapy in schizophrenia.American Journal of Psychiatry 1978;135:746-774
44. Benes FM. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. Brain Res Rev 2000;31:251-269

45. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1988;1:179-186
46. Reynolds GP, Zhang ZJ, Beasley CL. Neurochemical correlates of cortical GABAergic deficits in schizophrenia:selective losses of calcium binding protein immunoreactivity. Brain Research Bulletin 2001;55:579-584
47. Benes FM, Berretta S. GABAergic Interneurons. Implications for Understanding Schizophrenia and Bipolar Disorder. Neuropsychopharmacology 2001; 25:1-27
48. Simpson MDC, Slater P, Deakin JWF, Royston MC, Skan WJ. Reduced GABA uptake sites in the temporal lobe in schizophrenia. Neurosci Lett 1989;107: 211–215
49. Toru M, Watanabe S, Shibuya H, Nishikawa T, Nopa K, Mitsushio H, Ichokawa H, Kurumaji A, Takashima M, Mataga N, Ogawa A. Neurotransmitters, receptors and neuropeptides in post-mortem brains of chronic schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 1988;78:121–137
50. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE, Jones EG. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. Arch. Gen. Psychiatry 1995;52: 258–266
51. Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR, Lewis DA. Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:237–245
52. Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G, Bird ED, SanGiovanni JP. Increased GABA-A receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. J Neurosci 1992;12: 924–929
53. Benes FM, Vincent SL, Marie A, Khan Y. Up-regulation of GABAA receptor binding on neurons of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. Neuroscience 1996;74:1021–1031
54. Ohnuma T, Augood SJ, Arai H, McKenna PJ, Emson PC. Measurement of GABAergic parameters in the prefrontal cortex in schizophrenia: Focus on GABA content, GABA(A) receptors alpha-1 subunit messenger RNA and human GABA transporter-1 (hGAT-1) messenger RNA expression. Neuroscience 1999;93: 441–448
55. Roberts GW, Ferrier IN, Lee Y, Crow TJ, Johnstone EC, Owens DGC, Bacarese-Hamilton AJ, McGregor G, O'Shaughnessy D, Polak JM, Bloom SR. Peptides, the limbic lobe and schizophrenia. Brain Res 1983; 288:199–211
56. Gabriel SM, Davidson M, Haroutunian V, Powchil P, Bierer LM, Purohit DP, Perl DP, Davis KL. Neuropeptide deficits in schizophrenia vs. Alzheimer's disease cerebral cortex. Biol Psychiatry 1996;39:282–291
57. Bachus SE, Hyde TM, Herman MM, Egan MF, Kleinman JE. Abnormal cholecystokinin mRNA levels in entorhinal cortex of schizophrenics. J Psychiatr Res 1997; 31: 233–256
58. Nemeroff CB, Youngblood WW, Manberg PJ, Prange AJ, Kizer JS. Regional brain concentrations of neuropeptides in Huntington's chorea and schizophrenia. Science 1983;221: 972–975
59. Akbarian S, Bunney WE, Potkin Jr SR, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:169–177
60. Kubota Y, Hattori R, Yui Y. Three distinct subpopulations of GABAergic neurons in rat frontal agranular cortex. Brain Res 1994; 649:159–173

61. Rogers JH. Immunohistochemical markers in rat cortex: Colocalisation of calretinin and calbindin D28k with neuropeptides and GABA. Brain Res 1992; 587: 147–157
62. Daviss SR, Lewis DA. Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia: Selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. Psychiatr Res 1995;59: 81–96
63. Beasley CL, Reynolds GP. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. Schizophr Res 1997; 24: 349–355
64. Reynolds GP, Beasley CL. GABAergic neuronal subtypes in human frontal cortex—Development and deficits in schizophrenia. J Chem Neuroanat 2001; 22:95–100

Bölüm 19

PROSTAGLANDİNLER

Doç. Dr. Servet EBRİNÇ, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Şizofrenik bozukluğun etyopatojenezinde bugüne kadar hakim olan nörotransmiter anormalliklerine ve nörotransmiter reseptörlerine yönelik hipotezlerin yanında, artık günümüzde başka işlev alanlarına da ilgi artmıştır. Nöronal membranlar ve fosfolipidler de bu alanlardan biridir (1).

Prostaglandinlerin biyokimyasal ve farmakolojik özellikleri

Prostaglandinlerin geçmişi 1930'lu yıllara kadar uzansa da 1960'lı yılların başlarında izole edilebilmişlerdir. Hemen her doku ve vücut sıvısında bulunurlar. İlk kez "prostaglandin"ismini kullanan Euler olmuştur. Esas olarak 20 karbonlu esansiyel yağ asitlerinden meydana gelir ve bu yağ asitleri 3, 4 hatta 5 adet çift bağ taşırlar. İnsanda ana prekürsör madde araşidonik asittir. E ve F serisindeki prostaglandinler "primer prostaglandinler" olarak anılır. Bunların içinde de E2 ve F2a'lar hem çok çalışılmışlardır, hem de önemli bir grubu teşkil ederler. Prostaglandinlerin ana prekürsörü olan araşidonik asit diyetteki linoleik asitten köken alır. Hücre membranındaki fosfolipidlerden fosfolipaz A2 enzimi aracılığı ile araşidonik asit meydana gelir. Araşidonik asit, iki ayrı enzim sistemi aracılığı ile süratle parçalanır. Bu enzim sistemleri siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzim sistemleridir. Prostaglandinlerden siklooksijenaz ürünü olarak prostasiklinler ve tromboksanlar; lipoksijenaz ürünü olarak da en çok lökotrienler meydana gelir. Prostaglandinler kimyasal, mekanik, enflamatuvar pek çok stimulusa cevap olarak sentezlenir ve genel olarak lokal hormon etkisi gösterirler (prostasiklin hariç), güçlü etkinlikleri vardır ve hücrede depo edilmezler (2).

Farmakolojik özellikleri

Prostaglandin (PG) E ve PGA'lar güçlü vazodilatör etki gösterirler. PGF2a'nın kan damarları üzerindeki etkisi değişiklik gösterir. PGE ve PGF kalp debisini artırırlar. Tromboksan A2 (TXA2) ise vazokonstriktör bir rol oynar. Trombosit agregasyonunu PGE1 engellerken, TXA2 hızlandırır. PGF'ler bronş kaslarını kasarken, PGE'ler gevşetir. Hem PGE hem de PGF'ler uterusta ve gastroentestinal sistem düz kaslarında kontraksiyona neden olurlar. PGE, PGA ve PGI2 böbrek kan akımını, diürezi ve natürezi artırırlar.

Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine ise prostaglandinlerin hem depresan hem de uyarıcı etkileri vardır. PGE'nin katatoni, stupor, sedasyon ve diğer davranışsal değişikliklere neden olduğu görülmüştür (kedi ventriküllerinin içine enjekte edildiğinde). PGE'nin intraserebroventriküler enjeksiyonu ile vücut ısısında yükselme meydana gelmektedir. PGE'nin cilt altı enjeksiyonları ise ağrıya neden olur. Prostaglandinlerin otonomik sinir sistemi üzerine olan etkileri ihmal edilebilecek kadar küçüktür. PGE, adrenerjik nöron sonlarından noradrenalin sekresyonunu inhibe eder. PGE1 lipolizisi inhibe eder. PGE1 ve PGF'ler adrenokortikotropik hormon (ACTH); PGE'ler ise büyüme hormonu sekresyonunu uyarırlar. PGF2a'nın prolaktin ve gonadotropinler üzerinde uyarıcı etkileri söz konusudur.

Nöronal düzeyde, prostaglandinlerin nöromodülatör rolü oynadıkları düşünülmektedir. Farklı nörotransmiterlerin değişik düzeylerden aktiviteleri, prostaglandin sentez ve sekresyonunda etkili olurken; prostaglandinlerin de hem presinaptik, hem de postsinaptik düzeyde nörotransmiter aktivitesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Prostaglandinler ve nörotransmiterler arasında karşılıklı dinamik bir etkileşim söz konusudur. Özellikle PGE, kateşolamin sekresyonunu inhibe etmekte negatif geribildirim yoluyla etki gösterir. Prostaglandinlerin MSS üzerinde ve yeme alışkanlıklarında değişmeye neden oldukları ve katatoniye yol açabildikleri gösterilmiştir.

Prostaglandinler ve şizofreni ilişkisini inceleyen birçok araştırma söz konusudur. Bu araştırmaların sonuçları değişik olmakla birlikte, genel olarak hastalarda azalmış prostaglandin seviyeleri ile PGE1 reseptör sisteminde duyarlılık azalması bulunduğu görülmüştür. Bindokuzyüz yetmişli yılların ilk çalışmalarında, şizofrenlerde prostaglandin düzeylerinin arttığı, ve özellikle PGE1'in hayvanlarda katalepsiye neden olduğu iddia edilmişken; Horrobin (1979) şizofrenik hastaların hem plazma, hem de trombositlerinde prostaglandin düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir (3). Bu son bulgu aslında şizofreninin dopamin hipoteziyle de uyumludur. Çünkü azalmış prostaglandin aktivitesi, dopamin aktivitesinde bir artışa neden olur.

Şizofrenide olduğu gibi prostaglandinlerin fonksiyonel olarak azalması, ya prostaglandin prekürsörleri olan esansiyel yağ asitlerinin diyetle alımındaki kısıtlılığından ya da bunların prostaglandin sentezine girmek üzere mobilizasyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır.

Şizofren hastalardaki prostaglandin aktivitesinin ölçümü üç şekilde yapılır:

a) Prostaglandinlerin invitro etkilerinin ölçümü,
b) Dokulardaki prostaglandinler ve prekürsörlerinin düzeylerinin ölçümü,
c) Prostaglandinlerin ve prekürsörlerinin antipsikotik etkilerinin değerlendirilmesi.

Prostaglandin reseptör duyarlılığını ölçmekte bir endeks olarak PGE1'e karşı c-AMP cevabı değerlendirilmektedir. PGE1 verildiğinde c-AMP sekresyonu beklenen düzeyden yüksek olursa, prostaglandin reseptör duyarlılığı bozulmamıştır denir. Aksine c-AMP cevabı beklenen düzeyden yüksek olmazsa, prostaglandin reseptörlerinde duyarlılık azalmasından bahsedilir. Şizofren hastalarda normal kişilere göre c-AMP'nin PGE1'e verdiği cevap azalmıştır. Dolayısıyla bu kişilerde prostaglandin reseptör duyarlılığında bir azalma söz konusudur. Bu kişiler nöroleptik tedavisine alınsalar bile prostaglandin reseptör duyarlılığında herhangi bir artış meydana gelmez.

Şizofrenlerdeki bu c-AMP anormalliği prostaglandin reseptörleriyle mi ilgilidir, yoksa primer bir bozukluk mu söz konusudur? Bu sorunun cevabını vermeye yönelik olarak iki ayrı şizofren gruba PGE1 ve doğrudan c-AMP uyarıcısı olarak NaF verilmiştir. Şizofrenlerin NaF aldıklarında c-AMP sekresyonu bir hayli artarken, PGE1 aldıklarında bu artış çok düşük kalmaktadır. O halde, şizofren hastaların prostaglandin reseptörlerinde bir duyarlılık azalması vardır.

Prostaglandinlerin ya da prekürsörlerinin kullanıldığı destekleme veya yerine koyma tedavilerinin sonunda; hastaların psikotik semptomlarında belirgin bir gerileme olduğu gözlenmiştir. Altı şizofren hastaya 40-100 mg dozunda verilen PGE1'in, 4 haftalık bir sürenin sonunda psikotik semptomlarda belirgin bir azalma yarattığı saptanmıştır (4).

Şizofrenideki prostaglandin defekti fizyolojik yollarla nasıl giderilebilir ve prostaglandinler şizofreni tedavisinde nasıl kullanılabilir? Prostaglandinler, esansiyel yağ asitlerinden meydana gelir. Bunlar da membran fosfolipitlerinde esterleşmiş bir halde bulunurlar. Membrandaki bu yağ asitleri, prostaglandin düzeylerini kısa bir sürede değiştirecek özellikte değildirler. Çünkü serbest değildirler ve kolaylıkla metabolize olmazlar. Halbuki diyetle alınan yağ asitlerinin oluşturduğu mobil haldeki esansiyel yağ asitleri, hızla metabolize olarak prostaglandin düzeylerini değiştirebilirler. Bu düşünceden hareketle yapılan çalışmalarda oral olarak yüklenen esansiyel yağ asitlerinin, düşünülenin aksine psikoz belirtilerini ortadan kaldırmadıkları gözlenmiştir (5).

İlginç olarak, esansiyel yağ asitleri ve prostaglandinlerin diskinetik hareketler üzerinde iyileştirici etkileri bulunduğu da görülmüştür. Esansiyel yağ asitlerinin bu etkisi aspirin tarafından bloke edilebilmektedir. Yani etki, prostaglandinler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Ayrıca doğrudan prostaglandin enjeksiyonları da diskineziyi azaltmaktadır. Bu klinik tespit, PGE1'in antidopaminerjik etkisine ikinci bir kanıt oluşturmaktadır. Çünkü geç diskinezinin etyolojisinde, dopaminerjik reseptörlerdeki duyarlılık artışı sorumludur.

Şizofreni ve bozulmuş membran fosfolipid metabolizması hipotezi

Şizofrenide membran fosfolipid metabolizmasının değiştiğine dair bir yığın kanıt vardır. Örneğin, şizofren hastalarda trombosit araşidonik asit ve fosfatidilinositol turnover oranlarında artma (6); eritrositlerdeki özel yağ asitlerinin konsant-rasyonlarında azalma gözlenmiştir (7). İlaveten birçok araştırmacı, şizofren hastaların kan ve fibroblastlarında major membran lipidlerinden fosfatidilkolin ve fosfotidiletanolaminin biri ya da her ikisinin düzeylerinin azalmış olduğunu bildirmişlerdir (8,9). Yeni çalışmalarda ^{31}P manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) yönteminin kullanılmasıyla, şizofrenlerin beyinlerinde bozulmuş fosfolipid metabolizmasını in vivo olarak gösterebilmek mümkün olmuştur (10-12). Tüm nörotransmiterler için sinyal iletiminde lipid ortamı gerekli olduğu kadar; inositol fosfat, trombosit aktivatör faktör, lizofosfatidik asit ve eikosanoidler gibi membran fosfolipidleri de bazı sinyal sistemlerinde prekürsör moleküller olarak hareket etmektedirler. Bu nedenle değişmiş bir membran fosfolipid metabolizması nöronal komünikasyon için önemli sonuçlara sahiptir ve bu nedenle davranış anormallikleri ortaya çıkar.

Şizofreninin membran fosfolipid metabolizmasının yapısal bir anormalliğini içerdiği hipotezini öne sürülmüştür (13). Bu fosfolipidlerin yağ asiti bileşimi, hücre sinyallenmesini içeren hücre membranlarının hem yapısal, hem de işlevsel olarak her ikisinin de belirlenmesinde önemlidir ve ayrıca hem genetik, hem de çevresel etkilere açıktır. Membran lipid hipotezi, güncelliği giderek artan şizofreninin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu görüşüne katkıda bulunmaktadır (14). Biyokimyasal çalışmalar şizofreninin, eritrosit membranında araşidonik asit (AA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) eksiklikleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir (15). Bu iki doymamış çok zincirli yağ asiti MSS için çok önemli olup, beynin kuru ağırlığının yaklaşık %15'ini oluştururlar. Prostaglandin türevleri yoluyla, bu yağ asitleri dopaminerjik işlevi içeren hücre sinyallenmesinin pek çok yönünü etkileyebilirler (16). Ayrıca AA, NMDA reseptörlerinde önemli bir ikincil

habercidir. Yağ asidi eksikliklerinin şizofreninin semptomatolojisinin bazı yönlerini açıklamaya yardım edebileceği görüşü akla oldukça yatkındır. Bu eksiklikler membran fosfolipidlerinden AA ve DHA gibi uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerini ortadan kaldıran fosfolipaz A2 (PLA2) grubu enzimlerden birinin aşırı aktivitesiyle bağlantılıdır (17). Membran hipotezine daha ileri bir destek ise şizofrenlerde membran fosfolipidlerindeki yıkımın arttığını gösteren serebral ^{31}P MRS kullanan çalışmalardan gelmektedir (18).

Membran hipotezi PLA2 inhibitörleriyle tedavinin şizofrenik semptomatolojiyi azaltacağını öngörmektedir. Eikosapentaenoik asit (EPA) bir PLA2 inhibitörü olup; aynı zamanda beyin fosfolipidlerinin bir yapı taşıdır ve DHA'nın doğrudan bir prekürsörüdür (19). Şizofren hastalarda yapılan çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, EPA'nın standart antipsikotik tedaviye ek olarak kullanıldığında umut verici olduğu gözlenmiştir (20,21). Bundan başka nöroleptik tedaviyi reddeten tedavi edilmemiş bir şizofren hastada tek doz açık bir çalışma da yapılmıştır (22). Richardson ve ark. (1999) ise EPA ile tedavi ettikleri dirençli bir şizofreni olgusu bildirmişlerdir. Bu ise, şizofrenide membran fosfolipid metabolizmasının anormal olduğu hipotezini doğrulayan bir bulgudur (23).

Şizofrenili hastaların kanlarında PLA2'nin kalsiyuma bağımlı bir alttipinin aktivitesinin artmış olduğu bildirilmiştir (17). Daha sonra yapılan bir çalışmada da PLA2'nin kalsiyumla uyarılan ve uyarılmayan iki formu bipolar hastalar ve normal kontrollerle karşılaştırmalı olarak; şizofrenili hastaların otopsilerinde temporal, prefrontal ve oksipital kortekslerinde, putamen, hipokampus ve talamuslarında ölçülmüştür (24). Kalsiyumdan bağımsız PLA2 aktivitesinin kontrollerle karşılaştırıldığında, şizofrenlerde temporal kortekste arttığı; ancak diğer bölgelerde anlamlı değişmelerin olmadığı saptanmıştır. Aksine, kalsiyumla uyarılan PLA2 aktivitesi ise temporal ve prefrontal korteksde ve putamende yarıya yakın oranda azalırken; diğer bölgelerde anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır. Bipolar hastalarda ise beyin PLA2 aktivitesi normal bulunmuştur. Akut veya kronik olarak haloperidol ile tedavi edilen ratların korteks, serebellum ve striatumlarında kalsiyumla uyarılan PLA2 aktivitesi normal iken; kalsiyumdan bağımsız PLA2 aktivitesi, kronik olarak tedavi edilen hayvanların striatumlarında azalmıştır. Bunlar şizofren hastalarda değişmiş PLA2 aktivitesinin, olasılıkla tedavinin direkt bir etkisi olmadığını gösteren bulgulardır.

Fosfolipaz A2 anahtar bir enzim olup, reseptör işlevini ve sinyal iletimini etkiler. Biyokimyasal bir çalışmada, şizofren hastalarda normallere göre

trombosit PLA2 aktivitesinin daha fazla olduğu, bu yükselmenin ise nöroleptik tedaviyle azaldığı bildirilmiştir (25). Nöroleptikler trombositlerde ve kırmızı kan hücrelerindekine benzer bir yolla PLA2 aktivitesini regüle ederek, beyin fosfolipid metabolizmasını ve bileşimini değiştirebilirler. Nöroleptiklerin membran fosfolipid metabolizmasına ve bileşimine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, rat beyninde haloperidolün çeşitli fosfolipidlerin sentezini azalttığı bulunmuştur (26).

Pettegrew ve ark. (1991) ile başlayan (18), şizofren hastaların kontrollerle karşılaştırmalı olarak yapılan ve frontal lopta fosfolipidlerin ve yüksek enerjili fosfatların metabolizmasının karşılaştırıldığı ^{31}P MRS çalışmalarında; hastalarda fosfodiester (PDE)'lerin düzeylerinde artma ve fosfomonoester (PME)'lerin konsantrasyonlarında ise göreceli azalma olduğu saptanmıştır (27). Stanley ve ark. (1995), bunun ilaç kullanmayan hastalar için olabilecekken; ne yeni tedavi başlanan ne de kronik tedavi gören hastalarda olamayacağını öne sürmüşlerdir (28). Daha önce sözü edilen araştırmada PDE düzeyleri tedavi dozları veya süresiyle ilişkili değilken; hastalığın süresi ile ilişkili bulunmuştur. Adenozin trifosfat (ATP), fosfokreatin (PCr) ve inorganik fosfat (Pi) gibi yüksek enerjili fosfatlar için heterojen sonuçlar bildirilmiştir (29). Artmış PCr ve PCr/ATP oranı değerleri kontrollerle karşılaştırıldığında, sadece nöroleptikle tedavi edilen hastalarda bulunurken; ilaç kullanmayan hastalarda bulunamamıştır.

Fukuzako ve ark. (1999), 12 haftalık haloperidol tedavisine aldıkları şizofren hastaların temporal loplarındaki değişmeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak ^{31}P MRS ile değerlendirmişlerdir (30). Hastalarda tedavi öncesi her iki temporal loptaki PDE düzeyleri sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Haloperidol tedavisi sonrasında her ne kadar PDE konsantrasyonları bilateral olarak sağlıklı kontrollerden daha yüksek kalmışsa da, sol temporal lopta PDE fazlalığı anlamlı düzeyde azalmıştır. Kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeği toplam ve pozitif semptom puanlarının, sol temporal loptaki PDE düzeyindeki azalma ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular haloperidolün semptomları hafifletmesine paralel olarak, tedavi edilmemiş şizofrenik hastaların sol temporal loplarındaki membran fosfolipid komponentlerindeki anormallikleri ve dengesizliği kısmen de olsa normale döndürebileceğini göstermektedir.

Volz ve ark. (1999)'nın nöroleptiklerin PDE ve PCr düzeylerini etkileyip etkilemediğini saptamak için yaptıkları bir çalışmada ise tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılmış ve PDE değerlerinin tedavi sonrasında öncesine

göre sol frontal lopta anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır (31). Bu bulgular ise nöroleptiklerin PDE düzeylerini azaltmadığını göstermektedir. PDE düzeylerinin fosfolipaz (PLA) A1 veya A2 aktivitesi arttığında veya fosfodiesteraz aktivitesi azaldığında arttığı bilinmektedir. Bununla beraber ilaç kullanmayan şizofrenlerdeki artmış PLA2 aktivitesinin, kontrollerle karşılaştırıldığında nöroleptik tedavi sonrası azaldığı bildirilmiştir (32). Başka bir çalışmada ise hiç ilaç kullanmamış şizofrenlerdeki nöroleptik tedavinin PLA2 düzeylerini etkilemediği bulunmuştur (33). Hayvan çalışmalarında PLA2 aktivitesi üzerine değişik nöroleptiklerin farklı etkilere sahip oldukları saptanmıştır. Klorpromazin, trifluoperazin, haloperidol ve sülprid PLA2 aktivitesini artırırken; flufenazin ve tioridazinin enzim aktivitesinde bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır (34). Fosfolipidleri yıkan fosfodiesterazlarda bir azalma varsa PDE düzeyleri yükselebilir. Janiec ve ark. (1980) nöroleptik verilmesinden sonra rat beyninde fosfodiesteraz aktivitesinde bir azalma tanımlamışlardır (35).

Şizofren hastalarda fosfolipaz A2 aktivitesinin değerlendirilmesi

Önceki yıllarda yapılan pek çok çalışmada da şizofren hastalarda ve onların akrabalarında niasin (sıvı metilnikotinat)'in topikal uygulanmasına zayıf bir vazodilatatör cevap alındığı bildirilmiştir. Ward ve ark. (1998), niasini deriye uygulayarak sağlıklı kontrollerdeki %23'e karşılık şizofrenlerde %83 oranında cevapsızlık saptamışlardır (36). Böyle cevaplar diğer gruplar tarafından da teyit edilmiş olup (37,38); niasin cevabının şizofren hastaların biyolojik olarak daha homojen bir alt grubunu gösterebileceği ileri sürülmüştür.Yine şizofren hastalarda oral niasine karşı cevabın azaldığı ya da alınamadığı bildirilmiştir (39,40). Niasin suda eriyebilen bir B vitamini olup; oral ya da topikal olarak uygulandığında deride kızarıklığa neden olur (41). Bu cevap deri makrofajları tarafından prostaglandin D2 salınmasına ikincildir (42). Niasinin bu etkisi, derideki araşidonik asidi prostaglandin D2 (PGD2)'ye dönüştürmesi nedeniyledir. Bunun ise fosfolipidleri hidrolize ederek hücre membranından içeriye yağ asitlerinin salınmasına neden olan PLA2 enziminin aktivasyonu yoluyla olduğu olasıdır. PGD2, sentezini takiben kana salınır ve kapiller epitelyal hücreleri etkileyip vazodilatasyona neden olur.

Niasin deri testi: Allerjik olmayan yapışkan bir plastik şeritle ön kol derisine tutturulmuş filtre kağıdının (2x2 cm) uygun dört noktasına sıvı metil nikotinat solüsyonu (0.1, 0.01, 0.001 ve 0.0001 M yoğunluklarda) uygulayıp gerçekleştirilir. Şeridin deri ile 5 dakika temasına müsaade edilir ve derideki niasin solüsyonu yıkanmaksızın; her 5 dakikada bir, 30 dakikaya kadar cevap

değerlendirilir. Kolda kızartı cevabı; "eritem yok" 0, "tamamlanmamış eritem" 1, "tamamlanmış eritem" 2 ve "eriteme ödem eklenmiş" 3 puan olarak puanlanır (36). 0 ve 1 puanları cevap yok olarak, 2 ve 3 puanları cevap pozitif olarak değerlendirilir. Şizofren hastaların yaklaşık %80'sinde niasin deri testine cevabın olmadığı, bu oranın normal kontrollerde yaklaşık %20 civarında kaldığı bildirilmiştir. Metilnikotinat deri kızartı testinde ise Ward ve ark.(1998)'nın niasin için önerdikleri usülle metilnikotinatın 0.1-100mM arasında değişen dozları kullanılır (36). Bu testte deri teması 1 dakikaya indirilmiştir. Metilnikotinatın herbir dozuna cevap 20 dakikalık bir periyod için 5 dakikalık aralarla kaydedilir (43).

Maclean ve ark. (2003), niasin tarafından oluşturulan ve siklooksijenaza bağlı bir durum olan vazodilatasyonun şizofrenili hastalarda azaldığını ya da kaybolduğunu göstermişlerdir (1). Çalışmada sağlıklı kontroller ve bipolar bozukluğu olanlar kontrol olarak alınmıştır. Şizofrenler ve bipolarlarda deride vazodilatasyon cevabı azalırken, bu azalma şizofrenlerde anlamlı düzeyde olarak bulunmuştur. Ayrıca bipolar grupta görülen gecikmiş vazodilatasyon cevabı şizofrenlerde alınamamıştır. Ancak şizofrenlerde metilnikotinat düzeyleri ile yağ asidi konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Bu bulgulara dayanarak yazarlar metilnikotinat duyarlılığının, şizofreniyi diğer psikiyatrik bozukluklardan ayırt etmede kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Tavares ve ark. (2003) ise ilaç kullanmayan şizofren hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak niasin cevabı ile PLA2 aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (44). Hastaların bir kısmı yeni jenerasyon antipsikotiklerin kullanıldığı 8 haftalık bir tedavi süresi sonunda tekrar değerlendirilmiştir. Şizofrenlerin %23'ünde, kontrollerin de %14'ünde niasin cevabının olmadığı saptanmış olup; gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştı. PLA2 aktivitesi ise şizofrenlerde sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ayrıca niasine cevap vermeyen hastalardaki PLA2 düzeyleri de, niasine cevap veren hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. PLA2 düzeyleri sekiz haftalık tedavi sonrasında öncesine göre düşmüş ve niasine cevap vermeyen 13 hastanın 4'ünde cevap pozitife dönmüştü. Bu tedavi sonrasında cevap verenlerin PLA2 düzeyleri, cevap vermeyenlere göre anlamlı düzeyde daha fazla yükselmişti. Şizofrenide niasine cevap yokluğu ve artmış PLA2 aktivitesi arasındaki ilişki; niasin deri testinin şizofren hastaların fosfolipid metabolizması bozulmuş bir alt grubunun kolayca tanımlanmasında faydalı olabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda hızlanan ve gelişen teknolojik imkanları kullanan araştırma sonuçlarına bakılırsa, şizofreninin etyopatojenezinde klasikleşmiş yapı taşları olan monoaminler ve nörotransmiter sistemleri dışında; bilhassa nöronal hücre membran yapısı ve fosfolipid sistemlerindeki anormalliklerin giderek önem kazandığı ve tüm şizofren hastalarda olmasa bile, en azından bir grup hastanın patojenezinde önemli bir rol oynayabilecekleri daha aşikar hale gelmiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalarla bu varılan noktalar daha da güçlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Maclean R, Ward PE, Glen I, Roberts SJ, Ross BM.On the relationship between methylnicotinate-induced skin flush and fatty acids levels in acute psychosis.Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:927-933
2. Kayaalp D. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 3. Cilt, s: 2587 Üçüncü Baskı 1986.
3. Horrobin DF. Schizophrenia: Reconciliation of the dopamine, prostaglandin, and opioid concepts and the role of the pineal. Lancet 1979;1(8115):529-531
4. Kaiya H. Prostaglandin E1 treatment of schizophrenia.Biol Psychiatry 1984;19:457-463
5. Vaddadi KS. Penicillin and essential fatty acid supplementation in schizophrenia. Prostaglandins Med 1979;2:77-80
6. Yao JK, Yasaei P, van Kammen DP. Increased turnover of platelet phosphatidylinositol in schizophrenia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1992;46:39–46
7. Glen AI, Glen EMT, Horrobin DF, Vaddadi KS, Spellman M, Morse-Fisher N, Ells K, Skinner FK. A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. Schizophr Res. 1994;12:53–61
8. Keshavan MS, Mallinger AG, Pettegrew JW, Dippold C. Erythrocyte membrane phospholipids in psychotic patients. J Psychiatry Res 1993;49:89–95
9. Tolbert LC, Monti JA, O'Shields H, Walter-Ryan W, Meadows D, Smythies JR. Defects in transmethylation and membrane lipids in schizophrenia. Psychopharmacol Bull 1993;19:594–599
10. Keshavan MS, Sanders RD, Pettegrew JW, Dombrowsky SM, Panchalingam KS. Frontal lobe metabolism and cerebral morphology in schizophrenia: 31P MRS and MRI studies. Schizophr Res 1993;10:241–246
11. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Carr TJ, Rylett J, Malla A, Thompson T. An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorous magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 1995; 52:399–406
12. Ross BM,Turenne, Moszczynska A, Warsh JJ, Kish SJ. Differential alteration of phospholipase A2 activities in brain of patients with schizophrenia. Brain Research 1999;821(2):407-413
13. Horrobin DF. Schizophrenia as a membrane lipid disorder which is expressed throughout the body. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996; 55:3–7
14. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. Schizophr Res 1998; 30:193–208

15. Glen AI, Glen EM, Horrobin DF, Vaddadi KS, Spellman M, Morse-Fisher N, Ellis K, Skinner FS. A red cell abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. Schizophr Res 1994; 12:53–61
16. Davidson B, Kustiens NP, Patton J, Cantrill RC. Essential fatty acids modulate apomorphine activity at receptors in cat caudate slices. Eur J Pharmacol 1988;149:317–322
17. Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish SJ. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 487–494
18. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, Allen M. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 1991;48:563–568
19. Finnen MJ, Lovell CR. Purification and characterisation of phospholipase A2 from human epidermis. Biochem Soc Trans 1991;19: 915
20. Mellor JE, Laugharne JD, Peet M. Schizophrenic symptoms and dietary intake of n-3 fatty acids. Schizophr Res 1995;18:85-86
21. Peet M, Laugharne JD, Mellor J, Ramchand CN. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996;55:71-75
22. Puri BK, Richardson AJ. Sustained remission of positive and negative symptoms of schizophrenia following treatment with eicosapentaenoic acid. Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55:188–189
23. Richardson AJ, Easton T, Gruzelier JH, Puri BK. Laterality changes accompanying symptom remission in schizophrenia following treatment with eicosapentaenoic acid. International Journal of Psychophysiology 1999;34(3):333-339.
24. Ross BM,Turenne , Moszczynska A, Warsh JJ, Kish SJ. Differential alteration of phospholipase A2 activities in brain of patients with schizophrenia. Brain Research 1999;821:407-413
25. Gattaz WF, Schmitt A, Maras A.Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. Schizophr Res 1995;16:1–6.
26. Singh SP, Shankar R.Effect of haloperidol on phospholipid biosynthesis in rat brain. Ind J Exp Biol 1996; 34:111–114
27. Williamson PC, Bauer M, Leonard S, Thomson T, Drost D. 31P magnetic resonance spectroscopy studies in schizophrenia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996; 55:115–118
28. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Carr TJ, Rylett RJ, Malla A, Thompson RT. An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy.Arch Gen Psychiatry 1995;52:399-406
29. Volz HP, Rzanny R, Rossger G, Hubner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. Decreased energy demanding processes in the frontal lobes of schizophrenics due to neuroleptics? A 31P-magneto-resonance spectroscopic study. Psychiatry Res 1997;76:123-129
30. Fukuzako H, Fukuzako T, Kodama S, Hashiguchi T, Takigawa M, Fujimoto T. Haloperidol improves membrane phospholipid abnormalities in temporal lobes of schizophrenic patients. Neuropsychopharmacology 1999;21:542-549

31. Volz HP, Rossger G, Riehemann S, Hubner G, Maurer I, Wenda B, Rzanny R, Kaiser WA, Sauer H. Increase of phosphodiesters during neuroleptic treatment of schizophrenics: a longitudinal 31P-magnetic resonance spectroscopic study.Biol Psychiatry 1999;45:1221-1225
32. Gattaz WF, Hübner CvK, Nevalainen TT, Kinnunen PKJ. Increased serum phospholipase A2 activity in schizophrenia: A replication study. Biol Psychiatry 1990;28: 495–501
33. Albers M, Meurer H, Marki F, Klotz J. Phospholipase A2 activity in serum of neuroleptic-naive psychiatric inpatients. Pharmacopsychiatry 1993; 26:94–98
34. Trzeciak HI, Kalacinski W, Malecki A, Kokot D. Effect of neuroleptics on phospholipase A2 activity in the brain of rats.Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1995;245:179-182
35. Janiec W, Pytlik M, Pierkarska T. The influence of psychotropic drugs on the phosphodiesterase activity in the rat brain. Pol J Pharmacol Pharm 1980;32:297–303
36. Ward PE, Sutherland J, Glen EM, Glen AI. Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report. Schizophr Res. 1998;29:269-274
37. Easton T, Hirsch SR, Das I, Kidane L, Richardson AJ, Puri BK. The relationship of the area under the niacin flush dose–response curve and schizophrenia status. Schizophr Res 2000; 41: 244
38. Shah SH, Vankar GK, Peet M, Ramchand CN. Unmedicated schizophrenic patients have a reduced skin flush in response to topical niacin. Schizophr Res 2000; 43:163–164
39. Fiedler P, Wolkin A, Rotrosen J. Niacin-induced flush as a measure of prostaglandin activity in alcoholics and schizophrenics. Biol Psychiatry 1986; 21:1347–1350
40. Rybakowski J, Weterle R. Niacin test in schizophrenia and affective illness. Biol Psychiatry 1991;29:834–836
41. Murrell TW, Taylor WM. The cutaneous reaction to nicotinic acid (niacin)-furfuryl. Am Med Assoc Arch Dermatol 1959; 79:93–98
42. Morrow JD, Awad JA, Oates JA, Roberts LJ. Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans. J Invest Dermatol 1992;98:812–815
43. Puri BK, Hirsch SR, Easton T, Richardson AJ. A volumetric biochemical niacin-flush based index that non-invasively detects fatty acid deficiency in schizophrenia. Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol Psychiatry 2001;26: 49–52
44. Tavares H, Yacubian J, Talib LL, Barbosa NR, Gattaz WF.Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin.Schizophr Res 2003;61:1-6

Bölüm 20

BÜYÜME HORMONU

Doç. Dr. Servet EBRİNÇ, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Büyüme Hormonu (Growth hormon= GH) ön hipofizden salınır. GH salınımında etkili olan bazı nörotransmiterler vardır. Bunlar dopamin (DA), noradrenalin (NA), serotonin (5-HT), asetilkolin (Ach) ve gama-amino bütirik asit (GABA)'tir. Aynı nörotransmiterlerin şizofreni etyolojisindeki rolleri bilindiğinden, GH sekresyonu aracılığı ile bu nörotransmiterler ve dolayısıyla da şizofreni patojenezi hakkında bilgi sahibi olunabileceği düşünülmüştür.

Ön hipofizde GH sentezleyen, depolayan ve salan hücrelerin kontrolü hipotalamusta yerleşik olan nöronlar aracılığı ile gerçekleştirilir. Bu nöronların bağlantıları Median Eminens (ME) ile gerçekleşir. Hipotalamustaki nöronlar ise hipotalamus dışındaki nöronlar tarafından kontrol altındadırlar ve tek başlarına hareket etmezler. Hem hipotalamustaki, hem de ME'deki hücreler bünyelerinde yukarıda sayılan nörotransmiterleri bulundururlar.

ME, bir hipofiz bölgesidir. Esas olarak hipotalamusun arkuat çekirdeği ile bağlantı kurar. Bu dopaminerjik (DAerjik) bir yoldur ve tüberoinfundibuler DAerjik yol (TIDAY) olarak adlandırılır. Hipotalamus dışındaki bölgelerden de bağlantılar alır. Örneğin lokus serüleus, nükleus rafe ve traktus nükleus solitarius bunlardandır. ME, birkaç tabakadan oluşur. Dışta bir epandim hücre katı vardır. Epandim hücrelerinin altında supraoptik ve paraventriküler nükleuslardan gelen aksonlar yer alır. Bunların da altında TIDAY'ın miyelinsiz aksonları vardır. Bu aksonların terminalleri de daha içeride yerleşmiş olan pallidal zon'da sonlanır. TIDAY, merkezi sinir sistemi (MSS)'nin nöroendokrin penceresi gibi görev görür.

ME hem GH sekresyonunu inhibe eden faktör (SRIF), hem de GH sekresyonunu uyaran faktör (GRF) olmak üzere her ikisini de içeren sinir lifleri alır. Nörotransmiterlerin gerek ME'de aksoaksonik, gerekse ME dışında aksodendritik veya aksosomatik sinapslar aracılığı ile SRIF ve GRF üzerinde kontrolleri vardır. Yani nörotransmiterler hem ME içinde, hem de dışında SRIF ve GRF barındıran nöronları etkileyerek GH sekresyonunu kontrol ederler. GH sekresyonu üzerinde nörotransmiterlerden başka hipotalamustaki TRH, kolesistokinin (CCK) gibi peptidler de kontrol kurmuştur. ME'de kan-beyin bariyeri yoktur. Böylece ME, periferden gelen negatif feed-back etkilere açık haldedir.

GH sekresyonunu etkileyen birçok faktör vardır. En önemlilerinden biri obezitedir. Obezite GH salınımını düşürür. GH salınımını artıran faktörler ise pubertal dönem, kan şekerinde değişiklik, elektrokonvülzif tedavi (ECT), egzersiz, stres, ameliyat, anestezi, sigara, alkol ve arjinin, metiyonin, fenilalanin, lizin ve histidin aminoasitleri, glukagon, seks hormonları, insülin, CCK ve opioid peptidlerdir.

GH yarılanma ömrü 17-45 dakika (dk.) arasında değişir. GH, spontan salınma epizodları gösterir. Epizodlar gün ve gece boyunca devam eder. Yaşlılarda bu epizodların sıklığı azalır (1). Sekresyon en fazla puberte döneminde yükselir ve ilerleyen yaşla birlikte giderek düşer. Uykunun başlangıcından 30-60 dk. sonra yavaş dalga uykusuyla beraber sekresyon artar. Daha sonraki yavaş dalga uykusu dönemlerinde ise sekresyonda ilki kadar olmasa bile küçük küçük yükselmeler olur. Ancak bütün yavaş dalga uykusu dönemleri, GH artışı göstermez. Yavaş dalga uykusundaki GH sekresyonunu etkileyen önemli komponent obezitedir. İlaçlar, uyku anındaki GH sekresyonunu etkileyemezler. Bu da yavaş dalga uykusu sırasında gerçekleşen sekresyonun özel bir kontrol sistemi tarafından idare edildiğini göstermektedir (2). Glukokortikoidler, GH sekresyonu üzerinde baskılayıcı bir etkide bulunur. Serotoninin GH üzerindeki etkileri ise tartışmalıdır. Muskarinik ve nikotinik reseptörler üzerinden olan kolinerjik etkiler ise sekresyonu kolaylaştırır.

Şizofren hastalardaki GH

Şizofreninin biyolojik etyopatojenezinde hala büyük önem taşıyan DA nöronları, GH salınımı üzerinde bir etkiye sahiptirler. Bu ise GH salınımını bloke etmeye yönelik bir etkidir (3). Şizofren hastalardaki GH sekresyon değişiklikleri bazal ve uyarılmış GH değerleri olmak üzere iki grupta toplanabilir. Şizofren hastalarda genellikle bazal GH düzeyi tespiti 24 saatlik olmayıp, genellikle günün bir ya da birkaç saatindeki düzeyleri kapsamaktadır. Bu yönde yapılan çalışmalarda bazı şizofren hastalarda kontrollerden daha yüksek bazal GH düzeyleri saptanırken, bazılarında ise normal değerler saptanmıştır (4-6). Bunun üzerine GH provokasyon testleri uygulanmaya başlanarak, bazal düzeyde var olan minimal anormalliğin daha belirgin hale getirilmesi amaçlanmıştır. Bunun için ise, öncelikle dopamini uyaran ya da artıran apomorfin, amfetamin, klonidin gibi ilaçlar provokasyon testlerinde kullanılmıştır. Çünkü GH sekresyonunda önemli fonksiyonlara sahip olan hipofizdeki ME ve hipotalamustaki arkuat nükleus, DAerjik nöron ve reseptörlerden oldukça zengin bölgelerdir.

Apomorfin ile uyarılan GH Sekresyonu

Şizofren hastalarda DA reseptörlerinin oldukça selektif bir agonist olan apomorfin ile stimülasyonundan sonra GH salınımında bir artış gözlenir (7). Apomorfin, GH sekresyonunu tek başına hipofiz üzerinden gerçekleştiremez. Etkisi hipotalamus düzeyindedir. Bu stimülasyonu, serotonerjik ajanlar etkilemez. Benzodiazepinler GH sekresyonunu engelleyebilir. Öte yandan apomorfinin, GH sekresyonunu uyarabilmesi için Ach nöronlarının bulunması şarttır. Kolesistokininin de GH sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.

Normal kişilerde, glukoz yükleme ve uyku deprivasyonuyla apomorfine karşı GH sekresyonu düşürülebilmektedir. Kadınlar GH stimülasyonuna, erkeklere göre ya çok az cevap verirler ya da hiç cevap vermezler. Apomorfine karşı GH cevabı stresten bağımsızdır. Ancak apomorfin olmaksızın, tek başına stresin GH sekresyonunu artırdığı gözlenmiştir. Önemli bir nokta da apomorfinin çok sık bulantı ve kusmaya neden olmasıdır. Bu nedenle hastalar üzerinde denenmesini sakıncalı bulanlar olmuştur.

Kronik şizofren hastalarla kontrollerin karşılaştırıldığı pek çok çalışmada, uyarılmış GH sekresyonu açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (5,8,9). Az sayıda yazar ise tedavi edilmemiş akut şizofrenlerde apomorfinden sonra GH salınımında bir artış bulmuşlardır (10-12). Apomorfin testinin nöroleptiklerin antipsikotik tedavide etkinliğini öngörmede etkili olup olamayacağı da araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Nöroleptik tedaviye çok iyi cevap vermeyen akut alevlenmeli kronik şizofren hastalarda apomorfinle stimülasyon sonrası, beklenmedik bir yükseklikte GH salgılanması bulunurken (13); tedavi öncesi uyarılmış GH salınımı ve tedaviyle klinik düzelme arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiştir (14,15). Müller-Spahn ve ark. (1998), akut psikotik semptomatoloji gösteren şizofren hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak, artan dozlarda verilen apomorfinin GH üzerine olan etkisini değerlendirmişler ve DA reseptörlerinin duyarlılık eşiğinde bir azalma olup olmadığını araştırmışlardır. Sonuçta apomorfinin 0.006 mg/kg dozuna GH cevabı, sağlıklı kontrollere göre şizofrenlerde anlamlı düzeyde daha yüksek iken; 0.012 mg/kg dozunda böyle bir anlamlılık elde edilememiştir. Bulunan bu sonuçlar akut şizofrenik hastalarda hipotalamik-hipofizer sistemde DAerjik duyarlılıkta bir artma olduğu hipotezini desteklemektedir (3).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarıyla apomorfin provakasyonu sonrası yapılan beyin bölgesel kan akımı (cRBF) ölçümlerinde, şizofren hastaların korteksine göre striatal glikoz sunumlarının, kontrollerle

karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (16). Apomorfin, DA2 reseptörlerini stimüle eder ve doz bağımlı GH salınımı oluşur (11). İlk epizod şizofren hastalarda prospektif bir psikobiyolojik çalışmada Lieberman ve ark. (1992), hastalık başlangıç yaşı daha erken olan hastalarda daha yüksek GH değerlerine bir eğilim ile anlamlı düzeyde daha yüksek bazal GH düzeyleri saptamışlardır (17). Ayrıca apomorfinin 0.075 mg/kg dozuna GH cevabında hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bulmuşlardır. İyileşmeden sonra tekrarlanan ölçümlerde bazal GH cevabında anlamlı bir farklılık yokken, bazal değerle karşılaştırılan apomorfine GH cevabında bir azalma gösterilmiştir. Bu azalma ise, anormal bazal sekresyonun stabil bir değişken olabileceğini ve apomorfinle stimülasyon sonrası GH cevabının ise hastalığın akut fazı gibi durum-bağımlı olabileceğini göstermektedir.

Genelde akut şizofren hastalar apomorfine anlamlı derecede daha yüksek GH cevabı verirlerken (6,7,12,18,19); kronik şizofren hastalar körelmiş bir GH cevabı gösterirler (4,5,13,20,21). Bunlar ise dopaminerjik reseptörlerdeki aşırı duyarlılığın hastalığın sadece akut döneminde bulunduğu hipotezini doğrumaktadır. Whalley ve ark. (1984), Schneider'in birinci sıra semptomlarını taşıyan psikotik hastaların ötekilere göre daha büyük GH cevabı gösterdiklerini belirtirken (6); Lal (1987) ise sık rölaps gösteren hastalarda daha yüksek, diğerlerinde ise körelmiş GH cevapları saptamıştır (2). Yukarıdaki verilere zıt olarak, Meltzer ve ark. (1984) artmış GH cevabının negatif semptomlarla korele olduğunu bulmuştur (22). Ancak hemen belirtmek gerekir ki kronik hastalarla ilgili bulgular muhtemelen nöroleptiklerin etkisi altındadır. Bunlarda hastalığın etkisini ayırmak güçtür. Nöroleptikler kronik hastalarda, özellikle hipotalamus bölgesindeki toksik etkileri nedeniyle, apomorfine karşı GH sekresyonunu köreltirler. Tamminga ve ark. (1977) ise apomorfine körelmiş GH cevabı veren hastaların, nöroleptiklere de zayıf cevap verdiklerini saptamışlardır. Ancak bu bağlantı çok zayıftır ve her hasta için geçerli değildir (9).

GH cevabı yönünden, hastalarla normal kişiler arasında mevsimsel farklılıklar da vardır. Hastalarda GH cevabı kışın, yaz aylarına göre daha düşüktür. Normal kişilerde ise tam tersi bir durum söz konusudur. Yani normallerde yazın yüksek, kışın düşük GH cevabı görülür. Geç diskinezili hastaların bir kısmının da körelmiş GH cevabı gösterdikleri iddia edilmiştir. Apomorfin gibi L-dopa da GH sekresyonunu arttırır. Bu artış nöroleptikler, GABAerjik ajanlar ve pridoksin tarafından engellenir. Ancak L-dopaya karşı GH cevabında, şizofren hastalarla normal kişiler arasında bir farklılık saptanamamıştır.

Nöroleptik kullanmayan şizofren hastalarda doğrudan etkili bir DA agonisti

olan apomorfine ACTH ve kortizol cevaplarının da anlamlı düzeyde körelmiş olduğu bildirilmiştir. Meltzer ve ark. (2001), şizofren hastalarda kontrollerle karşılaştırmalı olarak endokrinolojik ölçümler ile antipsikotik ilaç tedavisine cevap arasındaki ilişki kadar apomorfine kortizol, GH ve prolaktin cevaplarını da çalışmışlardır. Altı haftalık bir tedavi periyodunun başında ve sonunda ölçüm ve değerlendirmeler yapılmıştır. Şizofren hastalarda plazma kortizol cevabının kontrollere göre belirgin olarak köreldiği, ayrıca antipsikotik tedaviye cevap verenlerde vermeyenlere göre apomorfine daha yüksek kortizol cevabının olduğu ve apomorfine hem GH ve hem de prolaktin cevaplarının her ikisinin de tedaviye cevapla ilişkili olmadığı saptanmıştır (23).

Doğrudan etkili bir DA agonisti olan apomorfin D_2 ve D_3 reseptörlerine eş potenste olup; aynı zamanda zayıf bir D_4 ve parsiyel bir D_1 reseptör agonistidir (24). GH ve PRL üzerine olan etkilerine ilaveten apomorfin, insan ve hayvanlarda ACTH ve kortizolü stimüle eder (25,26). Şizofrenide apomorfinin hipotalamo hipofizer adrenal (HPA) eksen üzerine olan etkisinin araştırıldığı, hastanede yatan dahili hastalar ve depresyonlu hastalardan oluşan kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmada Mokrani ve ark. (1995), ilaç-kullanmayan şizofren veya şizoaffektif hastalarda apomorfine karşı körelmiş plazma ACTH ve kortizol cevapları bulmuşlardır (27). Aynı zamanda şizofreni veya şizoafektif gruplarda apomorfine GH cevapları ile kortizol ve ACTH cevapları arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptamışlardır. Körelmiş HPA eksen cevapları paranoid tip şizofren veya şizoafektif hastalarda varken, dezorganize şizofren hastalarda yoktu.

Şizofren erkek ve kadın hastalarda apomorfine körelmiş kortizol cevapları ve şizofren erkek hastalarda apomorfine körelmiş GH cevabı, ya bu cevaplara aracılık eden DA reseptörlerinin DA'e daha az duyarlı olduğunu ya da bu hormonların salınmasındaki bazı basamakların şizofren hastalarda daha az etkili olduğunu göstermektedir. Apomorfine GH cevabının muhtemelen periferik D_2 (28); kortizol cevabının ise merkezi D_2 reseptörlerinin uyarılması yoluyla olabileceği ileri sürülmüştür (29). Apomorfine kortizol cevaplarının serotonerjik etkilenmelerden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Şizofren hastalarda klozapinle tedavi, daha önceden sözü edilen klozapin tedavisi esnasında apomorfine kortizol cevabının arttığını bildiren raporların tersine, 5-HT agonistleriyle uyarılmış kortizol cevaplarını inhibe eder (30,31).

Diğer Provokasyon Testleri

Amfetamin ve metilfenidat stimülasyonlu GH sekresyonu. Amfetamin ve

metilfenidat, diğer dopaminerjik ajanlar gibi, GH sekresyonunu arttırır. Şizofrenlerde, metilfenidata karşı körelmiş GH cevabı görülmektedir (32). Geç diskinezili hastalarda ise metilfenidata karşı GH cevabında bir azalma olur.

Klonidine karşı GH cevabı. Klonidin α-2 adranerjik agonist bir ilaçtır. Hormonların klonidine cevabı, noradrenerjik α-2 reseptörlere fizyolojik duyarlılığı değerlendirmede yaygın olarak kullanılır. İnsanlarda klonidin, somatostatin ve somatomedin-C'nin kontrolü altında (33) ve GHRH salınımı yoluyla esas olarak post-sinaptik α-2 adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği, tam ve güvenilir bir GH cevabı verir (34). Antikolinerjik ilaçlar klonidinin α-2 adrenerjik etkisini bloke ederler. Demek ki kolinerjik nöronlar bu etkiye aracılık etmektedir. Şizofrenlerde bu cevapta değişiklikler vardır. Ancak değişiklikler farklı çalışmalarda birbiriyle tutarlılık göstermemektedir. Paranoid tipler artmış GH cevabı gösterirlerken, kronik şizofrenlerde ya azalmış cevap ya da değişmemiş cevap gözlenir. Klonidine karşı GH cevabında Hastalık süresi ya da uygulanan nöroleptik tedavisi ile bir değişme görülmemiştir.

Mokrani ve ark. (2000) şizofren, şizoafektif, major depresif hastalarla yaptıkları bir çalışmada paranoid hastalara kıyasla dezorganize şizofrenlerde daha büyük bir GH cevabı bulamamışlardır (35). Bu bulgu, negatif semptomların klonidine bağlı daha büyük GH cevaplarıyla korele olduğunu ileri süren Brambilla ve ark. (1994)'nın çalışmasında da gösterilmiştir (36). Kontroller ve dezorganize şizofren hastalarla karşılaştırıldığında paranoid altgrup, tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve prolaktin (PRL)'in daha düşük düzeylerine sahipti. Bununla beraber, GH cevapları ise birbirine yakın düzeylerde idi. Bu tutarsızlık, diğer mekanizmaların ve bilhassa dopamin sisteminin klonidinin stimülatör etkisini modüle ettiğini göstermektedir. Gerçekten de bilinmektedir ki dopamin, hipofizer düzeyde TSH ve PRL üzerine tonik inhibisyonu kullanır (37). DA aktivitesinin paranoid şizofrenlerde arttığı varsayıldığından dolayı (38); hipofizer düzeyde dopaminin artmış inhibitör tonusu ile çelişen, klonidin tarafından oluşturulan TSH ve PRL stimülasyonu bir spekülasyon oluşturabilir.

İnsüline bağlı GH sekresyonu. Bu etki muhtemelen hipotalamus üzerinden gerçekleşir. Cevap alfa adrenerjik blokerler tarafından inhibe edilir. Serotonin ve asetil kolinin de bu sekresyona karıştığı, dopaminin ise bu etkiden ayrı kaldığı gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda nöroleptiklerin bu cevabı köreltikleri bulunmuştur. Obezite de bu cevabı köreltir. Şizofrenlerde bu cevapta bir körelme gözlenmiştir (39). Paranoid hastaların GH cevabı nisbeten daha stabil iken; diğer gruplarınki ise daha değişkendir. Bu nedenle hastalar klinik başlıklara göre değil de semptomlarına göre gruplara ayrılırsa daha tutarlı

sonuçlara ulaşılmaktadır. Örneğin apatik, negativist ve gerçeklerden uzak hastalarda insüline karşı GH cevabı körelmiştir. Buna karşılık psikomotor ajitasyon ve hostilite gösteren hastalarda ise GH cevabında artış gözlenmiştir.

TRH ya da LHRH'ya karşı GH sekresyonu. Normal kişilerde TRH ya da lüteinize edici hormonu salıcı hormon (LHRH)'a karşı GH sekresyonunda bir artış söz konusu değildir. Endojen depresyon, anoreksiya nervoza ve kanser hastalarında TRH'ya karşı GH cevabında bir artış vardır. Benzer şekilde adolesan dönemdeki bazı şizofren hastalarda TRH'ya karşı GH cevabında bir artış olmaktadır. Aynı durum erişkinlerde görülmemektedir (2). Şizofrenlerde LHRH'ya karşı GH cevabı artar. Nöroleptikler TRH'ya karşı olan cevabı değil ama LHRH'ya karşı olan cevabı inhibe ederler (40). Ayrıca elektrokonvülsif tedavi (ECT)'nin de GH sekresyonunu uyardığı bildirilmektedir. Bu uyarı obez olmayan şizofrenlerde daha belirgindir.

Şizofrenide GH ve üreme hormonları ilişkisi

Pubertenin GH sekresyonu üzerine etkileri vardır. Adolesan şizofrenlerde GH cevabı değişik olabilmektedir. Bunu puberte döneminde daha aktif hale gelen HPA aksına bağlamak mümkündür. Şizofreni başlangıcının sıklıkla adolesan dönemde olması, uzun süredir endokrin anormalliklerin hastalıktaki rolüne dikkatlerin çekilmesine neden olmaktadır (41). Bundan başka, hastalığın ortaya çıkışında belirgin cinsiyet farklılıkları için nöroendokrin bir temel açıklanmıştır (42). Her ne kadar nöroendokrin disfonksiyonun doğası şizofrenide major depresyondan daha az karakterize edilebilmişse de gerçekte bir miktar anormalite tanımlanmıştır. Bazı endokrin bozukluklarla birlikte şizofreni görülme sıklığı fazladır ve şizofreninin tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar da bazı endokrin yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olurlar (örn. kilo alımı, hiperprolaktinemi, glükoz disregülasyonu gibi.).

Kadınlarda şizofreni genellikle daha geç başlar, daha az malign seyreder ve semptomlarda gebelik döneminde yatışmaya karşılık, doğum sonrası ve menapoz döneminde artma gözlenir (43,44). Burada östrojenin rolü dikkat çekicidir. Üreme dönemindeki kadınlarda şizofreninin daha benign seyretmesini açıklamakta, östrojenin bir antipsikotik ilaç gibi ya da nöron koruyucu etki gösterdiği ileri sürülmüştür (45). Şizofreni tedavisinde östrojen kullanılması çabaları daha az başarılıysa da bu hipotezle ilgili olarak şizofrenik atak esnasında östrojen fonksiyonunda bozulmalar gösterilmiştir (46). Yakın zamanda öne sürülen bir mekanizmaya göre üreme hormonları olan östrojen ve testosteronun merkezi rollerine dayanılarak, şizofrenin fizyopatolojisiyle bazal

ön beyindeki nöroendokrin değişiklikler bağlantılandırılmıştır (47).

GH ve PRL sekresyonunun regülasyonundaki dopaminin ana rolü, şizofreni çalışmalarında bu hormonlara dikkatleri çekmiştir. Şizofreni hastalığında GH metabolizmasında müphem anormallikler tanımlanmıştır. Akut psikoz esnasında farmakolojik bir yüklenmeye verilen cevapta, bu fazda artmış DAerjik ve kolinerjik fonksiyona işaret eden artmış GH sekresyonu bildirilmiştir (48,49). Ayrıca, kötü-gidişli hastalarda azalmış GH sekresyonu gözlenmiştir (50,51). İlaç kullanmayan şizofren hastalarda prolaktin ölçümleri arasında uygun değişimler olmadığı halde, pek çok antipsikotik ilaç (tüm konvansiyonel ajanlar ve risperidon) prolaktin düzeyinde artışa neden olmaktadır.

Şizofrenide deksametazon testi. HPA eksen disfonksiyonu major depresyonla oldukça yakın ilişkilidir (52). Bununla beraber eksendeki diğer anormalliklere olduğu kadar çoğunluğu dekzametazon süpresyon testi (DST)'nde süpresyondan kaçış üzerine yapılan 100'den daha fazla sayıda HPA eksen çalışması vardır (53-55). Çeşitli çalışmalarda şizofrenide 1 mg. dekzametazon ile DST kortizol süpresyondan kaçış oranları 0'dan %75'e değişen aralıkta bildirilmişse de hastalığın dönemine ve hastanın aldığı tedavi durumununa bağlı olarak genelde bu oranlar %15 ile %40 arasındadır. Öte yandan DST'de süpresyondan kaçış gösteren hastaların büyük çoğunluğu negatif semptomlu şizofren olgulardır. Bir çalışmada negatif semptomlu şizofrenlerde süpresyondan kaçış %46 gibi yüksek bir oranda iken, pozitif semptomlu şizofrenlerde bu oran %10'larda kalmıştır. Hastaların negatif semptom skalasındaki puan şiddeti ile DST sonrası kortizol düzeyleri korele bulunmuştur.

Klinik tabloya depresyon ya da distimi eşlik etmediği halde, kronik şizofrenlerin %30 kadarında da DST'de süpresyondan kaçış gözlenmiştir. Akut şizofrenlerde de %48 gibi yüksek oranda süpresyondan kaçış görülen çalışmalar mevcuttur. Diğer taraftan geç diskinezi gösteren şizofren hastalarda DST'de süpresyondan kaçış daha sık karşılaşılan bir durumdur. Geç diskinezili hastalarda DST'de süpresyondan kaçış görülmesi, doğrudan doğruya artmış reseptör duyarlılığı ile ilgilidir. Geç diskinezi patojenezinde DA reseptör aşırı duyarlılığının yer aldığını bilmekteyiz. DA reseptör duyarlılığının artışı da DST'de süpresyondan kaçışa neden olmaktadır. Çünkü bir süre antipsikotik kullanıldıktan sonra aniden kesilmesi (bu durumda DA reseptörleri aniden boşalarak DA hiperaktivasyonu meydana gelir) DST'de süpresyondan kaçışa neden olur. Benzer şekilde geç diskinezideki DA reseptörü aşırı duyarlılığı, DST'de süpresyondan kaçışa neden olur. Geç diskinezinin şiddeti, DST'ye cevabı belirleyici diğer bir faktördür.

Şizofrenik bozukluğun akut alevlenmesi esnasında %40 oranında DST'de süpresyondan kaçış ve hiperkortizolemi negatif semptomların şiddetiyle (56) ve tedaviye daha iyi cevap olasılığı ile ilişkili bulunmuştur (55,57). Antipsikotik tedaviyi ve psikotik semptomatolojinin düzelmesini takiben, DST'de süpresyondan kaçış oranı %15-20'lere düşerken; hiperkortizolemi de kısmen normalize olmaktadır. Israrlı hiperkortizoleminin ise kötü prognoz ve ventrikül genişlemesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (58).

GH ve kolinerjik disfonksiyon

Artmış santral kolinerjik nörotransmiter işlevinin şizofrenik bozuklukta olabileceği ve negatif semptomların nöroendokrin bir yükleme ile test edilebileceği ileri sürülmüştür. O'kane ve ark. (1994) şizofren hastalarda kontrollerle karşılaştırmalı olarak pridostigmine GH cevabını araştırmışlardır. Pridostigmin, kolinerjik yüklemede kullanılan ve inhibitör somatostatinin tonusunu azaltarak ön hipofizden GH salınımına neden olduğu düşünülen bir kolinesteraz inhibitörüdür. Şizofrenlerde GH cevapları kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş ve şizofreninin artmış kolinerjik nörotransmiter işleviyle birlikte olabileceği, ancak kolinerjik disfonksiyon ve şizofreni arasındaki ilişkinin şizofreniye özgü olmadığı ileri sürülmüştür (48).

Tiroid işlevi (59), nörotensin (60), oksitosin ve vazopressin (61) anormallikleri de şizofrenide tanımlanmıştır. Şizofrenideki nöroendokrin disfonksiyonun kesin doğası ve rolü hala yeterince açık ve belirgin değilse de antipsikotik tedavilerin çeşitli nöroendokrin parametreler üzerine olan etkisi daha iyi gösterilebilmektedir.

Kaynaklar

1. Finkelstein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Hellman L. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 1972;35:665-670
2. Lal S. Growth Hormone and Schizophrenia. In: Meltzer, H.Y., Editor, Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, Raven Press, New York, 1987: 809
3. Muller-Spahn F, Modell S, Ackenheil M, Brachner A, Kurtz G. Elevated response of growth hormone to graded doses of apomorphine in schizophrenic patients. J Psychiatr Res 1998;32:265-271
4. Ettigi P, Nair NP, Lal S, Cervantes P, Guyda H. Effect of apomorphine on growth hormone and prolactin secretion in schizophrenic patients, with or without oral dyskinesia, withdrawn from chronic neuroleptic therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976;39:870-876

5. Meltzer HY, Busch D, Fang VS. hormones, dopamine receptors and schizohrenia. Psychoneuroendocrinol 1981;6:17-36
6. Whalley LJ, Christie JE, Brown S, Arbuthnott GW. Schneider's first-rank symptoms of schizophrenia. An association with increased growth hormone response to apomorphine. Arch Gen Psychiatry 1984;41:1040-1043
7. Ferrier IN, Johnstone EC, Crow TJ. Hormonal effects of apomorphine in schizophrenia. Br J Psychiatry 1984;144:349-357
8. Rotrosen J, Angrist B, Clark C, Gershon S, Halpers FS, Sachar EJ. Suppression of prolactin by dopamine agonists in schizophrenics and controls. Am J Psychiatry 1978;135:949-951
9. Tamminga CA, Smith RC, Pandey G, Frohman LA, Davis JM. A neuroendocrine study of supersensitivity in tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 1977;34:1199-1203
10. Pandey GN, Garver DL, Tamminga C, Ericksen S, Ali SI, Davis JM. Postsynaptic supersensitivity in schizophrenia. Am J Psychiatry 1977;134:518-522
11. Cleghorn JM, Brown GM, Brown PJ, Kaplan RD, Mitton J. Growth hormone responses to graded doses of apomorphine HCl in schizophrenia. Biol Psychiatry 1983;18:875-885
12. Zemlan FP, Hirschowitz J, Garver DL. Relation of clinical symptoms to apomorphine-stimulated growth hormone release in mood-incongruent psychotic patients. Arch Gen Psychiatry. 1986;43:1162-1167
13. Rotrosen J, Angrist BM, Gershon S, Sachar EJ, Halpern FS. Dopamine receptor alteration in schizophrenia: neuroendocrine evidence.Psychopharmacology (Berl) 1976;51:1-7
14. Garver DL, Zemlan F, Hirschowitz J, Hitzemann R, Mavroidis ML. Dopamine and non-dopamine pschosis. Psychopharmacology 1984;84:138-140
15. Zemlan FP, Hirschowitz J, Sautter F, Garver DL. Relationship of pschotic symptom clusters in schizophrenia to neuroleptic treatment and growth hormone response to apomorphine. Psychiatry Research 1986;18:239-255
16. Cleghorn JM, Szechtman H, Garnett ES, Nahmias C, Brown GM,Kaplan RD, Szechtman B, Franco S. Apomorphine effects on brain metabolism in neuroleptic naive schizophrenic patients. Psychiatry Research-Neuroimaging 1991;40:135-153
17. Lieberman JA, Alvir JM, Woerner M, Degreef G, Bilder RM, Ashtari M, Bogerts B, Mayerhoff DI, Geisler SH, Loebel A, et al. Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. Schizophr Bull 1992;18:351-371
18. Jeste DV, Zalcman S, Weinberger DR, Cutler NR, Bigelow LB, Kleinman JE, Rogol A, Wyatt RJ. Apomorphine response and subtyping of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1983;7:83-88
19. Hirschowitz J, Zemlan FP, Hitzemann RJ, Fleischmann RL, Garver DL. Growth hormone response to apomorphine and diagnosis: a comparison of three diagnostic systems. Biol Psychiatry 1986;21:445-454
20. Lal S, De la Vega CE, Sourkes TL, Friesen HG. Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in human serum. J Clin Endocrinol Metab 1973;37:719-724
21. Rotrosen J, Angrist B, Paquin J. Neuroendocrine studies with dopamine agonists in schizophrenia. Psychopharmacol Bull 1978;14:14-16
22. Meltzer HY, Kolakowska T, Fang VS, Fogg L, Robertson A, Lewine R, Strahilevitz M, Busch D. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. Relation to duration of illness and depressive symptoms. Arch Gen Psychiatry 1984; 41:512-519

23. Meltzer HY, Lee MA, Jayathilake K. The Blunted Plasma Cortisol Response to Apomorphine and Its Relationship to Treatment Response in Patients with Schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2001;24:278-290
24. Sokolof P, Giros B, Mortres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. Nature 1990;347:146–151
25. Jezova D, Vigas M. Apomorphine injection stimulates p-endorphin, adrenocorticotropin and cortisol release in healthy man. Psychoneuroendocrinology 1988; 13:479–485
26. Surmann A, Havemann-Reinecke U. Injection of apomorphine — a test to predict individual different dopaminergic sensitivity?. J Neurol Transm 1995; 45(Suppl):143–155
27. Mokrani MC, Duval F, Crocq MA, Bailey PE, Macher JP. Multihormonal responses to apomorphine in mental illness. Psychoneuroendocrinology 1995; 20:365–375
28. Lal S. Apomorphine in the evaluation of dopaminergic function in man. Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry 1988;12:117–164
29. Fuller RW, Snoddy HD. Central dopamine receptors mediating pergolide-induced elevation of serum corticosterone in rats. Neuropharmacology 1984;23:1389–1394.
30. Meltzer HY. Serotonin-dopamine interactions and atypical antipsychotic drugs. Psychiatr Ann 1993;23:193–200
31. Curtis VA, Wright P, Reveley A, Kerwin R, Lucey JV. Effect of clozapine on d-fenfluramine-evoked neuroendocrine responses in schizophrenia and its relationship to clinical improvement. Br J Psychiatry 1995;166:642-646.
32. Janowsky DS, Leichner P, Parker D, Judd L, Huey L, Clopton P.The effect of methylphenidate on serum growth hormone: influence of antipsychotic drugs and diagnosis. Arch Gen Psychiatry 1978;35:1384-1389
33. Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is requiered for GH responses to pharmacological stimuli. J. Clin. Invest 1996; 96:934–940
34. Siever LH. Role of noradrenergic mecanisms in the etiology of the affective disorders. In: Meltzer, H.Y., Editor. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, Raven Press, New York,1987: 493–504
35. Mokrani MC, Duval F, Diep TS, Bailey PE, Macher JP. Multihormonal responses to clonidine in patients with affective and psychotic symptoms Pschoneuroendocrinology 2000; 25:741-752
36. Brambilla F, Marini S, Saito A, Fassone G, Picardi A, Nerozzi D, Pancheri P.Noradrenergic and dopaminergic interrelation in schizophrenia. Psychiatry Res.1994; 53:231–242
37. Tuomisto J, Männistö P. Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. Pharmacol Rev 1985;37:249–332
38. Kahn RS, Davis LD. New developments in dopamine and schizophrenia. In: Bloom, F.E. and Kupfer, D.J., Editors, Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, Raven Press, New York, 1995:1193–1203
39. Schimmelbusch WH, Mueller PS, Sheps J. The positive correlation between insulin resistance and duration of hospitalization in untreated schizophrenia. Br J Psychiatry. 1971;118:429-436
40. Gil-Ad I, Dickerman Z, Weizman R, Weizman A, Tyano S, Laron Z. Abnormal growth hormone response to LRH and TRH in adolescent schizophrenic boys. Am J Psychiatry 1981;138:357-360

41. Marx CE, Lieberman JA. Psychoneuroendocrinology of schizophrenia. Psychiatr Clin North Am 1998; 21:413–434
42. Goldman M, Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, Goodson J, McGrath M. Biological predictors of 1-year outcome in schizophrenia in males and females. Schizophr Res 1996;21:65–73
43. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, Chakos M, Koreen A, Jody D, Kane J. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1995;152:698–703
44. Gur RE, Petty RG, Turetsky BI, Gur RC. Schizophrenia throughout life: sex differences in severity and profile of symptoms.Schizophr Res 1996;21:1-12
45. Kulkarni J, Riedel A, de Castella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Taffe J, Burger H.Estrogen - a potential treatment for schizophrenia. Schizophr Res 2001;48:137-144
46. Riecher-Rossler A, Hafner H, Dutsch-Strobel A, Oster M, Stumbaum M, van Gulick-Bailer M, Loffler W. Further evidence for a specific role of estradiol in schizophrenia? Biol Psychiatry 1994;36:492–494
47. Stevens JR. Schizophrenia: reproductive hormones and the brain. Am J Psychiatry 2002;159:713–719
48. O'Keane V, Abel K, Murray RM. Growth hormone responses to pyridostigmine in schizophrenia: Evidence for cholinergic dysfunction. Biol Psychiatr 1994; 36:582-588
49. Tandon R, Taylor SF, DeQuardo JR, Eiser A, Jibson MD, Goldman M. The cholinergic system in schizophrenia reconsidered: anticholinergic modulation of sleep and symptom profiles. Neuropsychopharmacology 1999;21(Suppl. 2): S189–S202
50. Sharma RP, Javaid JI, Pandey GN, Janicak PG, Davis JM.Behavioral and biochemical effects of methylphenidate in schizophrenic and nonschizophrenic patients. Biol. Psychiatry 1991;30: 459–466
51. Kahn RS, Davidson M, Hirschowitz J, Stern RG, Davis BM, Gabriel S, Moore C, Davis KL. Nocturnal growth hormone secretion in schizophrenic patients and healthy subjects. Psychiatry Res 1992;41:155–161
52. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology 2000;23:477–501
53. Tandon R, Mazzara C, DeQuardo J, Craig KA, Meador-Woodruff JH, Goldman R, Greden JF. Dexamethasone suppression test in schizophrenia: relationship to symptomatology, ventricular enlargement, and outcome. Biol. Psychiatry 1991; 29:953–964
54. Lammers CH, Garcia-Borreguero D, Schmider J, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser IJ. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls: II. Biol. Psychiatry 1995;38:803–807
55. Yazici K, Yazici AE, Taneli B. Different neuroendocrine profiles of remitted and nonremitted schizophrenic patients. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2002;26:579–584
56. Tandon R, Silk KR, Greden JF, Goodson J, Hariharan M, Meador-Woodruff JH, Kronfol Z. Positive and negative symptoms in schizophrenia and the Dexamethasone Suppression Test. Biol. Psychiatry 1989;25:788–792
57. Coryell WH, Zimmerman M.HPA axis hyperactivity and recovery from functional psychoses. Am. J. Psychiatry 1989;146:473–477

58. Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, McGrath M, Jibson M, Eiser A, Goldman M. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. Schizophr Res 2000;45:191–201
59. Baumgartner A, Pietzcker A, Gaebel W. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2000;44:233–243
60. Binder EB, Kinkead B, Owens MJ, Nemeroff CB.The role of neurotensin in the pathophysiology of schizophrenia and the mechanism of action of antipsychotic drugs. Biol. Psychiatry 2001; 50:856–872
61. Legros JJ, Gazzotti C, Carvelli T, Franchimont P, Timsit-Berthier M, von Frenckell R, Ansseau M. Apomorphine stimulation of vasopressin- and oxytocin-neurophysins. Evidence for increased oxytocinergic and decreased vasopressinergic function in schizophrenics. Psychoneuroendocrinology 1992;17:611–617

Bölüm 21

VİRAL-İMMÜN HİPOTEZ

Doç. Dr. Özcan UZUN

Şizofreninin etyoloji henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bozukluğa enfeksiyöz ajanların neden olabileceğine ait bazı kanıtlar bulunmaktadır. Enfeksiyöz ajanların şizofreniye yol açtığı hipotezi ilk kez 19 yüzyılda ortaya atılmıştır. 1845 yılında Fransız nörolog Esquirol, ruhsal bozuklukların çok sayıda kişide aynı zamanda ortaya çıkmasının enfeksiyöz bir epidemi sonucu olabileceğini düşünmüştür. 1918 ve 1919 yıllarındaki influenza pandemilerinden etkilenen kişilerde daha sonra mani veya şizofreni benzer tabloların gelişmesi bu konudaki spekülasyonu daha da güçlendirmiştir. Meninninger, psikanalitik çalışmalara başlamadan önce, dementia praecox (şizofreni) olgularında görülen bazı belirtilerin ensefalitin psişik yansıması olduğunu ileri sürmüştür. 1920'lerde ensefalitis letarjikalı hastalar sıklıkla psikotik belirtiler göstermekteydi. Bu bağlamda, Kasanin ve Peterson atipik şizofreni olgularının geçmişlerinde ensefalitis öyküsü olduğunu savunmuştur. Bu spekülasyonlardan yarım asır sonra ruhsal hastalıkların etyolojisinde Freudian görüş ağırlık kazanmıştır. 1970'lerde enfeksiyöz hipotez revize edilerek tekrar gündeme gelmiş ve yavaş veya gizli virüs enfeksiyonlarının şizofrenide olası etkileri üzerinde çalışmalar yapılmıştır (1).

Şizofreni genç yaşlarda başlayan, farklı şiddetlerde seyreden, kronik gidişli bir merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığıdır. Bu bozuklukta beynin yapısı ve fonksiyonlarında değişiklikler olduğu varsayılır. Beyin yapısında ventriküllerde genişleme, özellikle hipokampusta olmak üzere temporal loblarda hacim küçülmesi izlenir. Fonksiyonel değişmeler hipofrontalite, elektriksel aktivite değişmeleri, nöropsikolojik ve nörolojik disfonksiyon şeklindedir.

Virüslerin latent kalabilme ve nörotopizm özelliklerinden dolayı etyolojisi bilinmeyen MSS hastalıkları için olası bir etken olabileceği düşünülmüştür. Bazı viral ensefalit olgularının şizofrenide görülen belirtiler göstermesi bu düşünceyi desteklemektedir. Ayrıca, bazı virüslerin dopamin metabolizmasını değiştirdiği de bilinmektedir (2).

Viral enfeksiyonun doğrudan kanıtları

Viral hipotezi doğrudan test eden çalışmalar 1950'lerde başlamıştır. Morozov ve arkadaşları bazı şizofreni hastalarının burun salgısında ve beyin omirilik

sıvılarında (BOS) mikroskobik olarak virüs benzeri parçacılar görmüştür (3). İtalya’da Mastrogiovanni ve Scarlato şizofreni hastalarının BOS’larından tavuk embriyolarını aşılayarak mikroskobik olarak virüs benzeri parçacıklar saptamıştır (4). Daha sonra Castillo ve arkadaşları, şizofreni hastalarının postmortem beyin dokularında ve düşük yapan şizofrenili annelerin fetüslarında herpes virüs benzeri kapsüle yapılar bulmuştur (5).

Günümüzde ise viral hipotezin en önemli kanıtı şizofreni hastalarının önemli bir kısmının kış aylarının sonlarıyla ilkbaharda doğması ve bu dönemlerde de viral enfeksiyonların yaygın olmasına dayanmaktadır. Bu hipoteze göre, viral enfeksiyonlar beynin gelişme ve olgunlaşması sırasında hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı bozulmalara yol açarlar. Bu kişiler erişkin yaşta şizofreni gelişmesi için yatkın hale gelirler. Önemli bir bulgu da, şizofreni prevalansının Kuzey İsveç ve Batı İrlanda gibi soğuk bölgelerde yüksek olması ve bunun yanı sıra Yeni Gine'nin Papva bölgesi gibi sıcak yerlerde ise düşük bulunmasıdır (6,7). Hastalığın prevalansının yüksek olduğu bölgelerde spesifik virüs enfeksiyonlarının da yüksek olduğu gözlenmektedir. Ayrıca, bu gölgelerde yaşayan ailelerin kalabalık olduğu, sıkı temas içinde yaşadığı bilinmektedir. Bu da enfeksiyonun yayılma riskini artırabilmektedir.

Eğer gerçekten viral enfeksiyonlar şizofrenide etyolojik bir rol oynuyorsa, o durumda enfeksiyonun yatay geçişinin de önemli olması gerekecektir. Yani akrabalık ilişkileri bulunmayan, ama sıkışık bir yaşam içinde bulunan gruplarda enfeksiyonun yayılma riski artacağından, şizofreni prevalansı da artmalıdır. Ancak, psikiyatrik hastalara hizmet veren hemşireler üzerinde yapılan bir çalışmada negatif sonuçlar elde edilmiştir (8).

Bazen, hastalığın ikizlerde yüksek bir konkordansla seyretmesi genetik etyolojiyi yanıltıcı biçimde öne çıkartabilir. Halbuki ikizlerin ya da kardeşlerin yakın ilişkide bulunmaları enfeksiyöz bir ajanın bulaşması için uygun bir ortam demektir ve ikizlerde enfeksiyöz ajanlara bağlı hastalık yüksek konkordansla gider. Bunun tipik örnekleri tüberküloz ve poliomyelittir. Bu iki hastalık aynı aile içinde farklı bireylerde ortak olarak görülebilir, ama ikisi de enfeksiyöz bir etyolojiye sahiptir. Hatta Huntington koresi gibi genetik etyolojinin ve Mendel yasalarına göre geçişin vurgulandığı hastalıklarda dahi viral etyolojinin rolü tartışılmaktadır.

Bu noktadan hareketle, şizofrenide monozigot ikizlerdeki yüksek konkordans genetik etyolojiyi desteklemekle beraber, dizigot ikizlerdeki bazı bulgular viral etyolojinin de göz ardı edilemeyeceğini düşündürmektedir. Dizigot ikizlerde

aynı cinsiyetler arasında şizofreni konkordansı, ayrı cinsiyetler arasındakinden daha yüksektir. Şüphesiz dizigot ikizlerde aynı cinsler arasında benzer gen oranı daha fazla sayıdadır. Buna rağmen belki de aynı genlerin ne oranda paylaşıldığı değil de, ne kadar süre birlikte yaşandığı ve ne kadar yakın temasta kalındığı şizofreni konkordansındaki yüksekliği belirlemektedir. Şüphesiz aynı cinsten ikizler ayrı cinslere göre daha uzun süre birlikte olmakta; aynı yatak ve odayı paylaşmaktadırlar.

İlginç olan bir nokta da, eğer monozigot ikizlerden birinde hastalık görülmüşse en çok 2 yıl sonra diğer ikiz çiftinde de şizofreni görülmektedir. Enfeksiyöz hastalıkların inkübasyon süreleri dikkate alınınca bu süre hastalık etkeni ajanın bir kişiden ötekine geçip inkübasyon periyodunu tamamlayarak açık belirti vermeye başlaması için geçebilecek süre ile uyumludur. Ancak bu durum -eğer varsa- bir ikiz eşten diğerine bulaşma halinde görülür. Bunun yanı sıra, eğer iki eş birlikte ve aynı anda başka bir kaynaktan bir enfeksiyöz ajanı almışlarsa, hastalığın eşlerde görülme zamanı arasında zaman farkı olamayacaktır.

Virüslere karşı antikorlar:
Nörotropik virüslere karşı oluşan antikorlar hakkında bir çok çalışma yapılmış, özellikle herpes virüs (HSV) ailesine odaklanılmıştır. Şizofreni olgularının %16-%32'sinin serum veya BOS'larında yüksek HSV antikorları saptanmıştır. Aksine sonuçlar olsa da, sol frontal kortikal atrofi ile yüksek HSV antikor titreleri arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca, şizofreni olgularının bir bölümünde yüksek sitomegalovirüs antikorları ve Epstein-Barr virüs antikorları gösterilmiştir (9).

Son zamanlarda nörotropik bir virüs olan Borna hastalığı virüsü (BDV) üzerine çalışılmıştır. BDV antikorları şizofreni olgularının %3-45'inde pozitif olarak saptanmışken, psikiyatrik hastalığı olmayan olgularda %0-5 oranında pozitif bulunmuştur. Özellikle defisit sendromlu olgularda titrelerin daha yüksek olduğu görülmüştür (10,11).

Gerek şizofreni gerekse sağlıklı kontrollerdeki antikor pozitifliğinin geniş aralıkta olması antikor reaktivitesinden, grupların tanımlanmasındaki farklılıklardan ve laboratuvar yöntemlerinin değişik olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Antikorlar:
1937 yılında Alman nöropsikiyatrist Lehmann-Facius şizofreninin etyolojisinde otoimmün oluşumun olası rolüne işaret etmiştir. Bu hipotez, şizofreni ve

otoimmün hastalıkların bazı önemli ortak klinik özellikler göstermesiyle desteklenmiştir. Her iki grup hastalık geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde başlamaktadır. Sıklıkla psikososyal stresler, madde kullanımı ve fizik travmayla tetiklenmektedir. Ayrıca, her iki tablonun gidişi alevlenmeler ve remisyonlar şeklinde olmaktadır. Bu klinik özellikler akut ve kronik viral hastalıklarda da gözlenmektedir. Menninger, I. Dünya savaşının öncesi ve sonunda influenza pandemilerinden etkilenen kişilerde şizofreni-benzeri psikotik tabloların geliştiğini rapor etmiştir. Özellikle, enfeksiyon sırasında hamileliğin ikinci üç ayında bulunan kadınların çocuklarında yaşamlarının ileri dönemlerinde ortaya çıkan şizofreni influenza ile ilişkilendirilmiştir. Bu dönemdeki immatür immün sistemin viral patojenle karşılaşmasının immünolojik anormalliklere yol açtığı öne sürülmüştür (12).

Bu gözlemler şizofreninin enfeksiyöz/otoimmün hipotezi için farklı görüşlerin ortaya atılmasıyla sonuçlanmıştır. Virüslerle ilgili (özellikle retrovirüs) bir hipoteze göre, virüsün doğrudan beyinde yapısal ve fonksiyonel hasar oluşturarak şizofreniye yol açtığı şeklindedir. Diğer hipoteze göre ise, fötal beynin erkenden virüsle temasının immatür immün sistemde bozukluğa yol açarak otoimmün patolojiyle sonuçlandığı şeklindedir.

Dermatofilikler

İntrauterin hayattaki hasarlara bağlı olarak kişide bazı fiziksel anomaliler görüldüğü bilinmektedir. Şizofrenide de kontrollere göre 40'dan fazla fiziksel anomali tespit edilmiştir (13). Bu fiziksel anomaliler arasında düşük kulaklılık, avuçta transvers olarak uzanmış tek bir çizgi, hipertelörizm sayılabilir. Bu anomalilerin hepsi intrauterin hayatın ilk 3 ayında gelişebilecek anomalilerdir. Bu ilk üç aydaki intrauterin hasara da viral bir enfeksiyon neden olabilir.

Şizofreni hastalarının büyük örneklem gruplarında yapılan çalışmalarda, çoğu kez çelişkili sonuçlar alınmakla birlikte deri kıvrımlarının (dermatoglifik) normallerden farklı olduğu görülmüştür. Bu farklılık özellikle el ve parmaklarda daha fazla ve belirgindir. Dermatoglifikler genetik olarak belirlenir ve gebeliğin ilk altı ayında intrauterin olarak geçirilmiş rubella, sitomegalovirus ve polio enfeksiyonları bunları değiştirebilir. Değişmiş dermatoglifiklerin, intrauterin hayatta geçirilmiş enfeksiyöz bir tablo için önemli bir gösterge ya da belirleyici (marker) olabilir. Down sendromu, fenilketonüri, Huntington ve Wilson hastalıkları, mitral kapak prolapsusu, myasteni gravis, sedef hastalığı, nörofibromatozis, epilepsi ve çocukluk şizofrenisinin de dermatoglifikleri değiştiren öteki hastalıklar olduğu sanılmaktadır (14).

İmmün sistemin disfonksiyonu

İnsanda doğal "innate" ve adaptif olmak üzere iki temel immün mekanizma bulunmaktadır. Bunların da hücresel ve hümoral immün sistem olmak üzere iki ana kolu bulunmaktadır. Doğal immün sistemin hücresel kollarını monosit/makrofajlar, granülositler ve doğal öldürücü (natural killer; NK) hücreler oluşturmaktadır. Hümoral kolunu ise akut faz proteinleri ve komplemant sistem oluşturmaktadır. Adaptif immün sistemin hücresel kollarını T ve B hücreler ve hümoral kolunu spesifik antikorlar oluşturmaktadır.

Doğal ve adaptif immün sistem denge içerisinde görev yapmaktadır. Adaptif immün sistemin bir başka dengesi hücresel ve hümoral sistemin aktivasyonu ile olmaktadır. Adaptif immün sistemin hücresel kolu aktive edici immünotransmiterler olan interlökin-2 (IL-2), interferon-γ (IFN-γ) ve tümör-nekroz-faktör-α'yi (TNF-α) üreten T hepler-1 (TH-1) tarafından aktive edilir. Adaptif immün sistemin hümoral kolu ise başlıca IL-4, IL-10 ve IL-6'yi üreten TH-2 tarafından aktive edilir.

İmmün fonksiyonlarla şizofreni ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Şizofreninin belirtileri, tedaviye yanıtı ve gidişi immünolojik parametrelerce etkilenmektedir. Bir çok çalışmada şizofrenide kobay serumu, pertussis vaccine ve histamin gibi eksojen intradermel antijenlere immün hipoaktiviteyi yansıtan bozuk kutanous yanıtının olduğu gösterilmiştir (15,16). Bu çalışmaların asıl önemi, immün sistem disfonksiyonunun bu hastalarda antipsikotik uygulamasından önce de var olduğunu gösterilmesidir. Çünkü, bu ilaçlar immün sistemi etkileyebilir.

Postmortem nöropatoloji:

Nörogelişimsel hipotez şizofrenin önemli etyopatogenetik açıklamalarından biridir. Bu hipoteze göre, beyin gelişimdeki bir bozukluk morfolojik anormalliklere yol açabilir ve bu özellikle beynin temporal-limbik alanını etkiler. Bu durum yaşamın ilerleyen dönemlerinde beyin görüntüleme yöntemleriyle astrogliosisin azalması şeklinde ortaya çıkar. Temporal lob ve prefrontal yapılarda ventriküler genişleme, serebral atrofi hipotezin destekleyici bulguları olarak kabul edilmektedir (17). Ayrıca, şizofreni olgularının beyinlerindeki yetersiz gliosis de bu hipotezle uyumlu bir bulgudur.

Mikroglia/makrofajların aktivasyonu santral sinir sistemindeki patolojik değişimlere yanıtın bir göstergesidir. Postmortem çalışmalarda, şizofreni olgularında mikroglia hücrelerin aktive edildiği bulunmuştur (12).

Kan-beyin bariyeri:
Birçok çalışmada, şizofrenide kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulduğu ileri sürülmüştür. Şizofreni olgularının %18-%29'unda KBB'nin geçirgenliğinin arttığı bulunmuştur. Bu olgularda soluble interselülar adhezyon molekül-I (slCAM-I)'in yoğunluğunun artmış olduğu saptanmıştır (18). Ayrıca, antijen-4 (VLA-4), pozitif $CD4^+$ ve $CD8^+$ hücreleri saptanmıştır. KBB bozukluğunun başka bir göstergesi olarak da şizofreni olgularının %10-%62'sinde sıcak şok protein 60 (hsp60) antikorları gösterilmiştir (19).

Bu bulgular, şizofrenide olası bir immünopatogenetik mekanizmanın rolü olduğunu ve artmış KBB bozukluğunun da bunu yansıttığı şeklinde yorumlanmaktadır. Bu durum T hücrelerin santral sinir sistemine penetrasyonunu kolaylaştırmakta ve inflamatuar oluşumu tetiklemektedir. Ayrıca, IL-2'nin de KBB'nin geçirgenliğini değiştirdiği bilinmektedir. Artmış geçirgenlik enfeksiyöz patojenlerin yayılımını kolaylaştırarak santral sinir sistemin hasarlanmasına yol açmaktadır.

Beyin dokularına karşı antikorlar:
Serum antibeyin antikorları %28-%95 olguda gösterilmiştir (20). Son zamanlarda spesifik beyin bölgelerine karşı gelişen antikorlar araştırılmıştır. Hipokampus, septum, singulat girus, amigdala ve frontal kortekse karşı gelişmiş yüksek antikor titreleri tespit edilmiştir (12).

Diğer bir yaklaşım da özel beyin dokularının hücrelerine karşı antikorların araştırılmasıdır. Membran antijenleri, gangliozid, nikotinik asetil kolin reseptörleri, nöroblastoma hücreleri ve nöron-spesifik enolaz çalışmalarında şimdiye kadar tutarlı sonuçlar alınamamıştır. Birkaç çalışmada antinöronal hücrelere ve miyelin basic proteine karşı antikorlar saptanmıştır (21).

Nonspesifik antibeyin antikor araştırmaları şizofreninin patofizyolojisinde antijen-antikor patolojisinin rolü olup olmadığı konusunda önemli bir adım olabilir. Bunun yanında, nöron veya glial hücrelerin spesifik yapılarına karşı oluşan antikorlara odaklanmak daha güvenilir bilgiler sağlayabilir.

Diğer antikorlar:
Şizofrenide birçok antikor çalışılmasına karşın çok az tutarlı bulgular elde edilmiştir. Araştırıcılar kardiyolipin, antinükleer antikorlar saptamış ve bunların özellikle negatif belirtilerle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, anti-dsDNA, histon, tiroid, timus, antilenfosit, dopamin, serotonin, miyoglobulin antikorları bulunmuştur. Ancak, bu sonuçların hiçbiri başka çalışmalarla doğrulanamamıştır (12).

Spesifik nöronal, glial veya mikroglial yapılara karşı oluşan antikorlar araştırmaları şizofreninin etyopatogenetiğini ortaya koymaya yönelik ilgiyi göstermektedir. Antijen-antikor etkileşimi şizofreni olgularının bir kısmında beyindeki fonksiyonel değişimlerden sorumlu olabilir. Bu hipotez, şizofreni hastalarının beyinlerinde glial skar veya majör defektlerin olmaması, daha çok hücresel budanma, dentritlerde ve sinaptik bağlantılarda azalma olmasıyla ile uyumludur. Ancak, bu alandaki bulguların bağımsız örneklerde replike edilmesine gereksinim duyulmaktadır.

İmmünglobulinler (İG), akut faz proteinleri (AFP) ve komplemant sistem: Serum immünglobulinleri çalışmalarında IgG, IgM ve IgA artışı ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (22). Kompleman ve C-reaktif protein düzeyleri ise şizofreni olgularında normal sınırlarda bulunmuştur (23).

Akut faz proteinleri ve immünglobulinler immün sistemdeki değişimleri yansıtan nonspesifik göstergelerdir. Bunların yoğunlukları enfeksiyon, inflamasyon ve stres gibi farklı durumlar altında değişebilmektedir. Bu değişkenleri ayıredebilmek ve özellikle şizofreni ile ilişkilendirebilmek oldukça zordur.

İmmünkompanent hücreler:
Lökositler ve özellikle lenfositler şizofreni araştırmalarında ilgi odağı olmuştur. Şizofrenin immünopatolojik kökeni ile ilgili ilk çalışmada, özellikle hastalığın akut döneminde, lökositlerin artmış olduğu rapor edilmiştir (24). Ancak bu bulgu daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır.

Lenfositlerle ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir ve bu çelişkilerin henüz yanıtı da bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda artmış B lenfositler, bazılarında artmış T lenfositler rapor edilmişken, bir kısmında ise gerek B ve gerekse T lenfosit sayılarının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı bulunmuştur (12). Aynı şekilde bu hücrelerin alt tipleri ile ilgili çalışmalarda da farklı sonuçlar rapor edilmiştir. T hepler hücrelerinin ($CD4^+$) ve T supressör hücrelerinin arttığı, azaldığı veya sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. $CD8^+$, monositler NK hücrelerle ilgili de çelişkili veriler elde edilmiştir (12).

İlaç almamış bazı şizofreni olgularında viral hastalıklara benzer morfolojik olarak atipik perferik lenfositlerde artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca, olgularda periferik lenfosit subpopulasyonunda bazı değişiklikler olduğu da saptanmıştır. Özellikle T hücrelerinin azaldığı, B hücrelerinin ve $CD5^+$ B hücrelerinin arttığı görülmüştür (25,26). Ancak, bu bulgular birçok çalışmada tekrar elde

edilememiştir. Öte yandan, şizofreni olgularının BOS'larında T hücrelerinin arttığı ve çeşitli mitojenlere karşı periferik lenfosit aktivitesinin azaldığı da saptanmıştır (27,28).

Lenfosit aktivasyonuyla ilgili çalışmalarda, fitohemaglütinin gibi mitojen ajanlara karşı T-hücre transformasyonuyla, NK hücrelerin aktivasyonunda bir azalma tespit edilmiştir (29). NK hücreler özellikle herpes enfeksiyonlarında önemlidirler ve bilindiği gibi herpes enfeksiyonu, şizofreni etyolojisinde önemli bir noktayı oluşturur. Kontrollerle karşılaştırıldığında, şizofrenlerde daha çok NK aktivasyon azlığına rastlanmaktadır (30). NK hücreleriyle ilgisi bulunan makrofajlar hasta grupta %33 oranda defekt gösterir. Ancak, makrofaj ve NK defekti hastalarda birbirine uyumlu gitmemektedir. Nöroleptik tedavisinin NK aktivitesi üzerine etkisi pek yok gibi dursa da, uzun süreli tedavinin sonuçlarının ne olduğu bilinmemektedir.

Huntington koreli hastalarda, verilen nöroleptikler NK aktivitesi üzerine etki yapmamakta, buna karşılık makrofaj fonksiyonlarında bir düşüşe neden olmaktadır. Makrofaj aktivitesini düşüren nöroleptiklerin NK aktivitesine dokunmamaları anlamlı bulunmuştur (31). Bu durumda NK ile ilgili değişiklikleri nöroleptik etkisine değil, şizofreni patojenezine bağlamak daha doğrudur. Benzer şekilde, depresif hastalarda da antidepresif ilaçların etkisinden bağımsız olarak NK aktivitesinde düşüklük bulunmuştur.

Hücresel aktivasyon ve sitokinler:
Sitokinler, immün sistem düzenlemesinde önemli rol oynarlar. Sitokinler olan interlökin-2 (IL-2) ve interferon-gama (IFN-γ), T hücreler tarafından üretilir ve fonksiyon olarak yakından ilişkilidirler. Bunlar T hücrelerin aracılık ettiği immünitede majör rol alırlar. Sınırlı sayıda çalışmada, şizofreni olgularının BOS'larında IL-2 düzeyinin arttığı ve bu artışın rekürrensin habercisi olduğu rapor edilmiştir (32).

Farklı immünokompetant hücreler tarafından üretilen interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin bazı çalışmalarda artmış olduğu bulunmuştur. IL-6 artışının özellikle psikotik atağın remisyonundan sonraki alevlenme döneminde görüldüğü rapor edilmiştir. Artmış IL-6 düzeylerinin şizofreninin süresi ve tedaviye dirençle ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Öte yandan, soluble IL-6 reseptörlerinin (sIL-6R) bazı şizofreni olgularında arttığı ve bazılarında ise azaldığı saptanmıştır. Araştırmalarda, sIL-6R düzeylerinin antipsikotik tedaviden etkilendiği, tedavi öncesi artmış veya normal sIL-6R düzeylerinin tedavi sonrasında düştüğü bulunmuştur. Ayrıca, yüksek sIL-6R düzeylerinin

özellikle şizofrenideki paranoid/ halüsinatuar durumlarla ilişkisi saptanmıştır (33).

Öte yandan, IL-6 ile nörotransmitter üretimi arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur. IL-6 nöronları stimüle ederek dopamin ve diğer katekolaminlerin salınımı artırabilir. Hayvan deneylerinde, IL-6'nin periferik uygulanması sonucunda hipokampus ve frontal kortekste dopamin ve serotonin turnoverini artırdığı gösterilmiştir (34). IL-6, makrofaj/monosit aktivasyonu yanında T helper-2 sistemin aktivasyonu sonucunda da üretilir. Bundan dolayı IL-6 artışının makrofaj/monosit ya da T helper-2 kaynaklı olup olmadığı ayırt edilemeyebilir.

IL-10 da T helper-2 hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. Şizofreni olgularında artmış olduğu ve bu artışın tedavi almamış olgularda negatif belirtilerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Tedavi almış olgularda ise psikozun şiddeti ile IL-10 düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (35).

Bu bulgular ışığında, IL-6 ve IL-2/IFN-γ sistemleri ile ilgili veriler şizofreninin etyopatogenezinde immünopatolojik hipotezi desteklemektedir. IL-6 sistemiyle ilgili karışık sonuçlar şizofreninin farklı alt tipleri olması ve farklı gidiş göstermesi ile açıklanabilir. IL-2/IFN-γ sistemin düzenlenmesindeki değişmeler otoimmün bozuklukların gelişmesinde önemli rol oynayabilir. Artmış IL-2 ve sIL-2R düzeyleri T hücrelerinin aktivasyonunu yansıtmaktadır.

Sonuç

Şizofreninin klinik ve epidemiyelojik özellikleri olası enfeksiyöz etyoloji ile uyumlu olsa da enfeksiyöz ajanlarla şizofreni arasında kesin bir bağlantı tanımlanamamıştır. Şizofreniye bir enfeksiyöz ajanın neden olduğunu ortaya koymak oldukça zordur. Çünkü inutero veya erken postnatal dönemde hastalığa neden olan bir ajanı hastalık açık hale geldiği yaklaşık yirmi yıl sonra saptamak oldukça zordur. Olasılıkla orijinal enfeksiyon görülebilir patolojik değişiklikler olmadan öncelikle nörokimyasal hasarlara neden olur. Diğer bir bakışla enfeksiyon öncelikle otoimmün hastalık gibi başlar ve ancak 20 yıl sonra açık hale gelir.

Tanımlanmamış, mevcut testlerle ortaya konulamayan nadir veya bilinmeyen bir enfeksiyöz ajan bozukluğun nedeni olabilir. Bir diğer olasılıkla, iki enfeksiyöz ajan sinerjik olarak bozukluğun ortaya çıkması için etyolojide rol oynuyor olabilir.

İmmünolojik ve immünopatolojik araştırmalar şizofreninin alt tiplerinde enfeksiyon veya otoimmün oluşumların rol oynayabileceğini ortaya çıkarmıştır. İmmün sistem alt sistemlerindeki bozukluklar birçok çalışmada tekrarlayıcı ve tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Postmortem beyinlerde inflamasyon bulguları ve mikroglia aktivasyonu, KBB'nin disfonksiyonu, artmış retroviral aktivite, beyin dokularına karşı antikorlar, özellikle psikotik ataklar sırasında artmış sitokin düzeyleri, T hücre sisteminde aktivasyon belirtileri ve periferik kanda azalmış sitokin üretimi şizofrenide immün sistem patolojilerinin temel bulgularıdır. Bununla birlikte, şizofreni bir hastalık değil bir sendromdur. Bu nedenle viral-immünolojik çalışmaların sonuçları dikkatlice değerlendirilmelidir.

Kaynaklar:

1. Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. Clin Microbiol Rev 1995, 8:131-145.
2. Roos BE. Schizophrenia and viral and autoimmune issues. Psychopharmacol Bull 1984, 20:514–518.
3. Morozov VM. K voprosu o virusnoy etiologii schizofrenii. Zhur Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova 1954, 54:732–734.
4. Mastrogiovanni PD, Scarlato G. Primi dati sull'azione letale del liquor di schizofrenici su embrioni di pollo. Acta Neurol 1956, 11:454–467.
5. Castillo SM, Cabrera JS. Estudio de las particulas semejantes a virus observadas en la esquizofrenia. Rev Hosp Psiquiatr Habana 1979, 10:725–736.
6. Torrey EF. Schizophrenia and civilization. Jason Aronson, New York, 1980..
7. Book JA, Wetterberg L, Modrzewska K. Schizophrenia in a North Swedish geographical isolate 1900–1977: epidemiology, genetics and biochemistry. Clin Genet 1978, 14:373–394.
8. Cooper SJ, King DJ. Can psychiatric nurses "catch" schizophrenia? Schizophr Res 1987, 151:546-548.
9. Albrecht P, Torrey EF, Boone E, Hicks JT, Daniel N. Raised cytomegalovirus-antibody level in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. Lancet 1980 2:769–772.
10. Yamaguchi K, Sawada,T, Naraki T, Igata YR, Shiraki H, Horii Y, Ishhii T, Ikeda K, Asou N, Okabe H, Mochizuki M, Takahashi K, Yamada S, Kubo K, Yashiki S, Waltrip RW. Detection of borna disease virus-reactive antibodies from patients with psychiatric disorders and from horses by electrochemilumine-scence immunoassay. Clin Diag Lab Immunol 1999, 6:696–700.
11. Waltrip RW, Buchanan RW, Carpenter WT, Kirkpatrick B, Summerfelt A, Breier A, Rubin SA, Carbone KM. Borna disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia. Schizoph Res 1997, 23:253–257.
12. Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. Brain Behav Immunity 2001, 15: 319–339.
13. Purvis-Smith SG, Howard PR, Menser MA. Dermatoglyphic defects and rubella teratogenesis. JAMA 1969, 209:1865–1867.

14. Torrey EF, Bowler AE, Taylor EH, Gottesman II. Schizophrenia and manic depressive disorder: the biological roots of mental illness as revealed by a landmark study of identical twins. Basic Books, NewYork, 1994.
15. Molholm HB. Hyposensitivity to foreign protein in schizophrenic patients. Psychiatr Q 1942, 16:570–571.
16. Vaughan WT, Sullivan JC, Elmadjian F. Immunity and schizophrenia. Psychosom Med 1949, 2:327–333.
17. Vogeley K, Schneider T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, Honer WG, Falkai P. Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenics: A morphometric postmortem study. Am J Psychiatry 2000, 157:34–39.
18. Muller N, Riedel M, Hadjamu M, Schwarz MJ, Ackenheil M, Gruber R. Increase in expression of adhesion molecule receptors on T Helper cells during antipsychotic treatment and relationship to blood-brain barrier permeability in schizophrenia. Am J Psychiatry 1999, 156:634–636.
19. Leykin I, Spivak B, Weizman A, Cohen IR, Shinitzky M. Elevated cellular immune response to human heat-shock protein-60 in schizophrenic patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999, 249:238–246.
20. DeLisi LE, Weber RJ, Pert CB. Are there antibodies against brain in sera from schizophrenic patient? Review and prospectus. Biol Psychiatry 1985, 20:110–115.
21. Jankovic BD, Djordjijevic D. Differential appearance of autoantibodies to human brain S 100 protein, neuron specific enolase and myelin basic protein in psychiatric patients. Int J Neurosci 1991, 60:119–127.
22. DeLisi LE, Weinberger DR, Potkin S, Neckers LM, Shiling DJ, Wyatt RJ. Quantitative determination of immunoglobulins in CSF and plasma of chronic schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1981, 139:513–518.
23. Wilke I, Arolt V, Homberg M, Kirchner H. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenics. Eur Arch Psychol Clin Neurosci 1996, 246:279–284.
24. Masserini C, Vita A, Basile R, Morselli R, Boato P, Peruzzi C, Pugnetti L, Ferrante P, Cazzullo CL. Lymphocyte subsets in schizophrenic disorders. Schizophr Res 1990, 3:269–275.
25. Coffey CE, Sullivan JL, Rice JR. T lymphocytes in schizophrenia. Biol Psychiatry 1983, 18:113–119.
26. McAllister CG, Rapaport MH, Pickar D, Podruchny TA, Christison G, Alphs LD, Paul SM. Increased numbers of CD51 B lymphocytes in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1989, 46:890–894.
27. McAllister CG, Konicki E, Kirch DG, Rapaport MH, Paul SM, Pickar D. Increased percentage of T lymphocytes in the CSF of schizophrenic patients. Schizophr Res 1991, 4:373.
28. DeLisi LE, Smith SB, Hamovit JR, Maxwell ME, Goldin LR, Dingman CW, Gershon E. Herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antibody titres in sera from schizophrenic patients. Psychol Med 1986, 16:757–763.
29. McDaniel JS, Jewart RD, Eccard MB, Pollard WE, Caudle J, Stipetic M, Risby ED, Lewine R, Risch SC. Natural killer cell activity in schizophrenia and schizoaffective disorder: a pilot study. Schizophr Res 1992, 8:125-8.
30. Abdeljaber MH, Nair MP, Schork MA, Schwartz SA. Depressed natural killer cell activity in schizophrenic patients. Immunol Invest 1994, 23:259-68.

31. DeLisi LE, Ortaldo JR, Maluish AE, Wyatt RJ. Deficient natural killer cell (NK) activity and macrophage functioning in schizophrenic patients. J Neural Transm 1983,58:99-106.
32. McAllister CG, van Kammen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis BSJ, Kelley ME, Yao BSJ, Peters JL. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: Effects of recurrence of psychosis and medication status. Am J Psychiatry 1995, 152:1291–1297.
33. Muller N, Dobmeier P, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Soluble IL-6 receptors in the serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients. Eur Psychiatry 1997, 12:294–299.
34. Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, Greenberg AH. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. Brain Res 1994, 643: 40–49.
35. Van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME. Relationship between immune and behavioral measures in schizophrenia. In: G. Wieselmann (ed) Current Update in Psychoimmunology, Springer Verlag Wien, NY, 1997, pp 51–55.

Bölüm 22

PRENATAL ENFEKSİYONLAR VE NÜTRİSYONEL EKSİKLİKLER

Doç. Dr. Servet EBRİNÇ

A. PRENATAL KOMPLİKASYONLAR VE ENFEKSİYONLAR

Nörogelişimsel hipotez, şizofreni hastalığını yetişkin beyninde anormalliklere yol açan ve beyin gelişimini etkileyen doğum öncesi (prenatal) ve doğum evresi (perinatal) dönem erken beyin hasarlarının bir sonucu olarak görür (1,2). Bu fikir yeni olmayıp 20'nci yüzyıl boyunca, bazı şizofreni olgularının serebral kötü gelişimin kötü sonuçları olduğu ileri sürülmüştür. Beyin lezyonunun nedeni ya beyin gelişimini bozan anormal genlerin geçişinden ya da bazı gebelik ve yenidoğan dönemi zorluklarından olduğu varsayılmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalarda şizofreniden sorumlu çoğu gebelik ve doğum süreciyle ilgili birtakım çevresel faktörler tanımlanmıştır. Bunlar kış ve bahar doğumlarını, kentsel doğum, erken doğum, doğum sancısı ve doğum dönemindeki komplikasyonları ve gebelik esnasındaki ağır açlık gibi olayları içerir. Çalışmalar ayrıca, gebelik esnasında enfeksiyon ajanlarına maruz kalma ve sonrasında şizofreni gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (3).

Çocukluk çağı başlangıçlı şizofrenler, ikizler, kardeşler, anne babalar, edinilmiş evlatlar ve yetişkin hastalarla kontrollerin karşılaştırılması gibi; farklı örneklem gruplarını içeren pek çok çalışmada şizofreniyle ilişkili obstetrik komplikasyonlar bulunmuştur. Bununla beraber bu ilişkinin altında yatan mekanizmanın doğası hala belirgin değildir ve obstetrik komplikasyonların şizofreninin belirli bir tipiyle veya seyriyle ilişkili olup olmadığı tam bilinmemektedir (4).

Obstetrik komplikasyonlar

Asfiksi, uterus atonisi, acil Sezaryen kesi doğum komplikasyonlarıdır. Fetal hipoksi ve anoksi de sonradan bunlara eklenmiştir. Pre- veya perinatal dönem esnasında kazanılmış beyin hasarlarını işaret ettiği için obstetrik komplikasyonların erken başlangıç ve zayıf premorbid sosyal uyum, gecikmiş motor ve kognitif gelişim gibi nörogelişimsel bozulmanın diğer indikatörlerinin pozitif olduğu bir şizofreni formuyla ilişkili olduğundan şüphelenilmektedir. Lewis ve Murray'ın (5) doğum komplikasyonlarına yönelik retrospektif elde

edilen bilgiyi derecelendiren "obstetrik komplikasyon skalası" 'nın kullanıldığı, 11 değişik araştırma grubundaki her bir hasta için elde edilen verilerin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında; 22 yaş öncesinde ortaya çıkan şizofreni hastalarının, geç başlangıçlı olanlara göre daha fazla obstetrik komplikasyon öyküsünün olduğu (yaklaşık %52) gösterilmiştir (6).

1960'lı yıllarda gebelik komplikasyonları (özellikle toksemi, kanama ve ağır maternal hastalık) ve çocukluk çağı psikozları arasında anlamlı ilişkiler bildirilmiştir. İleri çalışmalar gerektiren bu verilerden sonra, 1970'li yıllara doğru düşük doğum ağırlığı ile şizofreni arasındaki pozitif ilişkiye dikkatler çekilmeye başlanmıştır. Stabenau ve Pollin (1967), 100 çift monozigot şizofreni değerlendirdikleri çalışmalarında; ikizlerin doğumda daha hafif olduklarını, doğum komplikasyonları ve özellikle asfiksi yaşadıklarını saptamışlardır (7). Bununla beraber sonraki çalışmalarda geç şizofren olgular, kardeşler ve kontroller arasında doğum ağırlığı yönünden anlamlı farklılıklar bulunamamıştır (8).

Cannon ve ark. (2002)'nın sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı yaptıkları bir çalışmada, şizofren hasta ve çocuklarındaki fetal hipoksi öyküsünün, bilateral olarak korteks boyunca ve bilhassa temporal lopta; sağlıklı kontrollere göre gri maddede azalma ve BOS'ta artmayı öngördüğü saptanmıştır (9). Doğum yaşı küçük olanlar arasında bu değişikliklerin boyutu 2 ya da 3 kez daha fazlaydı. Hipoksi anlamlı olarak ventrikül genişlemesiyle korelasyon göstermekteydi, fakat bu ilişki sadece hastalar için geçerliydi. Aksine, fetal hipoksinin sadece kontroller arasında değil, hastalar ve çocukları arasında da beyaz maddeyle ilişkili olmadığı saptanmıştır. Fetal hipoksi, şizofreni riski daha düşük olan sağlıklı kontrollere göre; şizofren hastalar ve onların çocukları arasında daha büyük yapısal beyin anomalileriyle birlikteydi. Sonuçlar bu şekliyle şizofreninin, nörogelişimsel patojenezinden sorumlu bir gen-çevre etkileşimine işaret etmektedir.

Normal popülasyondan bireylere göre, şizofreni gelişme riski 10-15 kez daha yüksek olan bir grup şizofren ebeveynin çocuklarının özellikleri, Kopenhag Yüksek-Risk çalışmasında araştırılmıştır. Psikiyatrik olarak hastalanmayan yüksek risk grubunda %15, şizofrenik olmayan ana babaların çocuklarından oluşan kontrol grubunda %33 ve erken 20'li yaşlarda psikiyatrik olarak hastalanan yüksek-riskli çocuklarda %70 oranında; bir ya da daha fazla sayıda ciddi gebelik ya da doğum komplikasyonundan etkilenme saptanmıştır (10).

Fetal hipoksi

Geddes ve ark. (1999) şizofreniyle ilgili tüm komplikasyonlar için altta yatan mekanizmanın fetal hipoksiyi içerdiğini, fakat hipoksiye maruziyet için daha özgül bir ölçünün gerekli olduğunu belirtmişlerdir (11). Fetal hipoksi veya asfiksinin şizofreni etyolojisindeki rolünü açıklamada ilave destekler gereklidir. Hipoksiyle ilişkili üç ya da daha fazla sayıda obstetrik komplikasyonu olanların, olmayanlara göre 5 kat daha fazla şizofreni geliştirme riski taşıdıkları bildirilmiştir (12) ve bu bulgu özellikle erken başlangıçlı şizofren hastalar arasında daha belirgindir. Rosso ve ark. (2000) bu sonuçların, genetik hassasiyeti ve obstetrik komplikasyonların etkileşimini kapsayan bir şizofreni modeliyle uyumlu olduğunu ve fetal hipoksinin nörotoksik etkisinin, prematür kortikal sinaptik budanma nedeniyle erken başlangıçlı bir şizofreniye yolaçtığını ileri sürmüşlerdir (4). Hipoksik-iskemik hasarın, şizofreninin nedensel bir risk faktörü olarak önerilmesinin ana güçlüğü, onun bağımsız olarak saptanabilmesidir. Zira hipoksik-iskemik hasar gebelik komplikasyonlarıyla ve önceden varolan fetus veya maternal davranış problemleriyle ilişkili olabilir (13,14).

Gebelikte kanama ve preeklampsi, en erken benzeri araştırmalardan günümüze psikozla ilişkilidir. Kendell ve ark. (1996) preeklampsi ile geç şizofreni arasında çok güçlü bir ilişkinin bulunduğunu bildirmişlerdir (15). Günümüzde en popüler olan teori ise kronik fetal hipoksiyle veya malnütrisyonla sonuçlanan "anormal fetal kan akımı" mekanizmasıdır (16). Gebelik esnasında kanama pek çok nedene bağlıdır. Plasental bağlanma kanamaları ve kısalmış mensesler ilk ayda yaygındır. Plasenta previa ve plasentanın erken ayrılması gebeliğin son ayında daha yaygındır. Orta-gebelik kanama sebepleri ise daha az anlaşılmıştır. Bazı ciddi vakalarda, kanamanın fetus üzerine patojenik etkisinin anoksi olduğu düşünülmektedir, fakat birçok vakada kanama miktarı hafiftir ve anoksik beyin hasarı olası değildir. Kanamanın başka bir açıklaması ise spontan düşükleri gösterebilmesidir. Bu durum şizofren anneler arasında ölü doğum ve yenidoğan ölümlerinin henüz açıklanamayan bulgularıyla uyumludur (17,18).

Diyabet

Gebelikte diyabet ve geç şizofreni arasındaki ilişki her ne kadar güçlü olsa da veriler az sayıdaki çalışmaya dayanmaktadır. Bu ilişkiye indirekt bir destek, gebelik öncesi beden kitle indeksi yüksek olanların çocuklarında şizofreni riskinin arttığının saptanmasıdır. Zira maternal beden kitle indeksi yüksekliği, insüline bağımlı olmayan diyabet ve gebelik diyabetiyle birliktedir (19).

Yetersiz kontrol edilen maternal diyabetin, konjenital anomali riskini artırdığı ve çocukların entellektüel ve psikomotor gelişimlerini bozduğu ileri sürülmüştür (20). İnsülin bağımlı diyabet, şizofren hastaların birinci dereceden akrabaları arasında normal kontrollere göre daha yüksek sıklıkta bulunmuş olup (21); bu bulgu şizofrenide otoimmün mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Otoimmün mekanizmalar RH uyuşmazlığı ve geç şizofreni arasında da bir ilişkinin varlığını göstermektedirler. Yenidoğanın RH hemolitik hastalığı, maternal bir antikorun etkilerine ikincil oluşan nörolojik sonuçlarıyla belirli bir hastalıktır (22). Hemolitik hastalık erken spontan düşüğe, kronik fetal hipoksiye, neonatal asfiksi ve pulmoner ödeme, yenidoğan hiperbilirubinemisine ve kern ikterusa neden olabilir.

Fetal büyüme ve gelişme anormalliği

Düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) pek çok çalışmada şizofreniyle ilişkili bulunmasına rağmen (13,23), bu ilişkiler her zaman aynı şekilde gösterilememiştir. Düşük doğum ağırlığı genellikle prematürite veya intrauterin büyüme geriliğindendir. Metaanalizlerde şizofreniyle düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamaması, düşük doğum ağırlığının muhtemelen intrauterin büyüme geriliğinden dolayı olduğunu göstermektedir. Çocuklarında daha sonra şizofreni gelişen annelerin, düşük ağırlıklı doğumlarıyla ilgili olarak; antenatal kliniklerin kötü koşullarda oluşu veya gebelik esnasında ilaç alma, sigara içme gibi risk artırıcı davranışların bulunduğu gösterilmiştir (13,14).

PRENATAL ENFEKSİYONLAR

Viral enfeksiyonların şizofreninin etyolojisinde rol oynadıklarından şüphelenilmektedir. Prenatal enfeksiyonların şizofreniyle ilişkisi, ne yazık ki çok az sayıda araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda su çiçeği (24), kızamık (25) ve difterinin (26) şizofreniyle ilişkileri gösterilebilmiştir. Yakın dönemde Brown ve ark. (2000), in utero dönemde (bilhassa ilk trimesterde) kızamıkçık virusuna maruziyetin şizofreniyi içeren ve afektif olmayan psikoz riskini artırdığını saptamışlardır (27).

Kuzey Finlandiya 1966 Kohort çalışması çocukluk çağı viral enfeksiyonlarının, yetişkinlikte gelişen şizofreni oranlarını hemen hemen 5 kat artırdığını göstermektedir (28). Çocukluk çağında merkezi sinir sistemi (MSS) viral enfeksiyonundan etkilenen ve yetişkinlikte şizofreni geliştiren bireylerin dörtte ikisi ise, bir enterovirus olan koksakivirus B5 (CBV-5)'ün neden olduğu infeksiyonlara sahiptir. Şizofreni sıklığı, CBV-5'in neden olduğu neonatal

menenjit olguları arasında %12.5'tir. Suvisaari ve ark. (2003)'nın çalışmasındaki sonuçlar ise çocukluk çağı MSS viral enfeksiyonlarının ve özellikle de enterovirus enfeksiyonlarının, belirgin bir şekilde şizofreni gelişim riskinin artmasıyla ilişkili olduğu hipotezini desteklememektedir (29).

İnflüenza virusu

Prenatal enfeksiyona maruziyet ve şizofreni ilişkisine yönelik pek çok araştırma, bir viral enfeksiyon olan inflüenza üzerine odaklanmıştır. Kanıtların çoğunluğu gebelikteki maternal inflüenza enfeksiyonunun, bu annelerin çocuklarında şizofreni sıklığının yüksek olmasıyla birlikte olduğunu göstermektedir (30). Yine bazı çalışmalarda gebelik esnasındaki bronkopnömoni, diğer solunum enfeksiyonları ve su çiceğini de içeren bir grup maternal enfeksiyonun çocuklarda şizofreni sıklığının artmasıyla birlikte olduğu bulunmuştur (25,27). Böylece muhtemeldir ki uterus içinde veya erken postnatal dönemde enfeksiyona maruz kalma ve şizofreni arasındaki ilişki enfeksiyonla ilgili daha genel bir fenomendir ve inflüenza gibi tek bir viral etyolojik ajanla sınırlı değildir.

Limosin ve ark. (2003), şizofren yetişkinlerdeki inflüenza virusuna prenatal maruziyet oranının, şizofren olmayan psikiyatrik hastalar ve şizofren hastaların sağlıklı kardeşlerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek sıklıkta olduğunu saptamışlardır. Ayrıca gebeliğin ikinci trimesterinde ve özellikle de gebeliğin 5'nci ayında inflüenza virusuna maruz kalanlarda daha sonra şizofreni gelişme riskinin artmış olduğu da gösterilmiştir (31).

Kızamıkçık virusu

Brown ve ark. (2001) kızamıkçığa maruz kalmanın, şizofreni ve diğer şizofreni spektrumu bozuklukların gelişmesini önceden belirleyip belirlemediğini saptamak amacıyla; bazı premorbid işlevlerinde büyük bozulmalara sahip şizofreni spektrumu olguları, kızamıkçığa maruz kalmış sağlam kontrollerle karşılaştırmışlardır. Çalışmada kızamıkçığa maruz kalan doğumlarda şizofreni spektrumu bozuklukların ortaya çıkma riskinin belirgin bir şekilde arttığı saptanmıştır (%20.4). Kızamıkçığa maruz kalan şizofreni spektrumu bozukluk olgularında, kızamıkçığa maruz kalmış sağlam kontrollere göre; çocukluktan ergenliğe geçişte zeka yaşında gerileme ve premorbid nöromotor ve davranışsal anormalliklerde artma gösterilmiştir. Ayrıca gebelikte kızamıkçığa erken maruz kalma, şizofreni spektrumu bozukluğa hassasiyeti arttırmaktadır (32).

Polio virus

Polio aşılaması sonrasında bazı ülkelerdeki şizofreni insidansında bir azalma ortaya çıktığı için, bir enterovirus olan polio virusle prenatal enfeksiyonun şizofreninin gelişmesine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (33). Polio epidemileri yaz sonu ya da sonbahar başında en üst düzeye çıkar ve gebeliğin ikinci trimesterinde alınan enfeksiyon etkilidir. Bu durum şizofrenide görünen mevsim-doğum etkisiyle uyumludur. Ayrıca, daha sonra şizofreni gelişen bireylerin doğumlarının ve poliomiyelit epidemilerinin mevsimselliklerinde benzer bir coğrafik varyasyon saptanmıştır (34). Bu hipoteze daha ileri bir destek ise şizofrenideki ve polio sonrasındaki beyin lezyonlarının kısmen bölgesel korelasyon göstermeleridir (35).

Paralitik poliomiyelit sıklığı ve daha sonra şizofreni gelişen bireylerin doğum sayılarını karşılaştıran çalışmalardan ilkinde bir ilişki saptanamamışken (26), ikincisinde poliomiyelit ile daha sonra şizofreni gelişen bireylerin doğumları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (25). Rantakallio ve ark. (1997) başka bir enterovirus olan CBV-5'in neden olduğu neonatal menenjitin, yetişkin şizofrenisi için daha büyük bir risk oluşturduğunu bulmuşlardır (28). Gebelik döneminde enterovirus enfeksiyonu geçiren olguların uzun süreli takibini içeren prospektif çalışmalar, yukarıda belirtilen hususlarda daha aydınlatıcı veriler sunabilecektir (36).

Şizofrenide kış doğumları ve mevsimsellik

Literatür araştırması, şizofreni tanısı konan bireylerin diğer mevsimlerden ziyade kış aylarında doğduklarını desteklemektedir (37,38). Araştırmacılar kış aylarındaki bu artışın influenza ve kızamık gibi viral enfeksiyonlardaki artışla ilişkili olabileceğini varsaymışlardır (26). Bununla beraber, infeksiyoz hastalık ve şizofreni sıklığı arasındaki anlamlı ilişkileri destekleyen veriler şüphelidir (30). Battle ve ark. (1999)'nın şizofreni prevalansı üzerine mevsimsel ve enfeksiyöz hastalığın etkilerini araştırdıkları geniş tabanlı bir çalışmada, kış doğumları ile şizofreni prevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; ne influenza ne de kızamığın şizofreni prevalansının önbelirleyicisi oldukları saptanamamıştır (39).

Bazı çalışmalarda, kışın doğanlarda hastalığın genellikle daha benign seyretmesini içeren farklı klinik ve demografik özelliklerinin olduğu bildirilmiştir (40). Kış doğumlu hastaların klinik karakteristikleri, kötü bir sonlanışı olan defisit şizofrenili hastaları göstermektedir (41). Başka

çalışmalarda yaz doğumları ile defisit şizofreni ilişkisi gösterilmeye çalışılmış ve defisitli şizofrenlerde yaz doğumu sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (42). Defisit şizofrenisi ile yaz doğumları arasındaki ilişki teorik olarak ilgi çekicidir. Zira defisitli ve defisitsiz şizofrenin etyolojileri arasında farklılıklar vardır.

Şizofreni ve infeksiyöz mekanizmalar

İnfeksiyöz hastalık ve şizofreni doğum prevalansı arasındaki ilişkiyi açıklamak için etki mekanizmaları önerilmiştir (39). Bazı araştırmacılar artmış infeksiyöz hastalık raporları ve artmış şizofreni prevalansını desteklemek için tarihsel veriler sunmaya teşebbüs etmişlerdir (43). Viral ajanlar MSS'nde monoaminlerin miktarını artırabilirler (44). Bununla beraber şizofren hastalar ve kontrollerde, viral ajanların beyin omurilik sıvısı konsantrasyonlarına dair tartışmalı bulguları nedeniyle bu varsayımları doğrulamakta güçlük vardır (45,46). Torrey (1991), bebekte nöroanatomiksel hasara neden olabilen ve gebelik esnasında gelişen viruslerin olduğunu, bunların muhtemelen trigeminal sinir boyunca beyne girdiklerini (örn., medial temporal korteks) ve bu gelişmelerin yaşamın daha sonraki dönemlerinde şizofreniyle sonuçlanabileceğini varsaymıştır (47).

Nöronal migrasyonu bozan erken prenatal bir olayın, şizofren beyinlerde gözlenen hücresel düzensizlik paterniyle uyumlu olduğu ileri sürülmüştür. Bununla beraber bu hipotez, Suvisaari ve ark. (2003) (29) ve diğer yazarların ileri sürdükleri gibi hipoksik hasar ve viral enfeksiyonlarla ilişkili olan, ikinci ve üçüncü trimesterlerde bildirilen gebelik ve doğum komplikasyonlarıyla tezat oluşturmaktadır. Ayrıca hem hipoksik direnç ve hem de nöral migrasyon oluşturduğu bilinen kannabioid reseptör geninin, hücre içi patojen ve host genlere doğrudan erişen, bir virus gibi kendini replike edebilen Borrelia Burgdorferi tarafından yeni bir mutasyonla etkilenebildiği gösterilmiştir (48,49).

İmmün sistem tarafından üretilen pro-inflamatuvar sitokinlerin maternal enfeksiyon, anormal beyin gelişimi ve şizofreni ile diğer nörogelişimsel bozuklukların artmış riski arasındaki ilişkinin önemli mediatörleri olduğu varsayılmıştır (50). Sitokinlerin normal beyin gelişimini regüle ettiği bilinir ve anormal beyin gelişiminde de rolleri gösterilmiştir (51). Pro-inflamatuvar sitokinler in vitro olarak gelişen nöronların bir kısmına nörotoksiktir. Örneğin interlökin (IL)-1beta, IL-6, ve tümor nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) in vitro olarak, fetal dopaminerjik ve serotonerjik nöronların yaşam süresini azaltırlar

(52). IL-1beta'nın, embriyonik rat hipokampüsü kültürlerinde nöron yaşam süresini azalttığı (53); TNF-alfa'nın ise fetal kortikal nöron kültürlerinde glutamat eksitotoksitesini güçlendirdiği (54) gösterilmiştir.

Escherichia Coli (E. Coli) lipopolisakkaridinin (LPS) yetişkin rodentlerde periferik verilmesi tipik bir enfeksiyon modeli oluştururken; MSS'nde de sitokin ekspresyonunu uyardığı bulunmuştur (55,56). Gebe farelere LPS verilmesinin anne kanında IL-1alfa, IL-6 ve TNF-alfa'yı; amnios sıvısında ise IL-1alfa ve IL-6'yı artırdığı bildirilmiştir (57). Hamster ve ratlarda maternal LPS uygulaması genişlemiş ventriküller, mikrosefali ve nöronal nekrozu içeren bir grup MSS anomalisini oluşturmaktadır (58). LPS fetal dolaşıma girmez ve bu nedenle de fetal beyin gelişimi üzerine olan her hangi bir etki; LPS'ye karşı oluşan maternal, plasental veya fetal immün sistem cevabının veya infeksiyona karşı diğer sistemik cevapların bir sonucu olabilir. Urakulo ve ark. (2001) da ratlarda yaptıkları bir çalışmada annenin enfeksiyona maruz kalmasının, fetusta pro-inflamutuvar sitokin düzeylerini anlamlı düzeyde değiştirdiğini saptamışlardır (59).

B. METABOLİK-NÜTRİSYONEL BOZUKLUKLAR

Yağ metabolizması bozukluğu

Şizofreni yağ asit metabolizmasındaki anormalliklerle bağlantılıdır ve ön çalışmalar şizofren olgularda balık yağı eklenmesinin faydalı olabileceğini göstermektedir (1). Bununla beraber eikosapentaenoik asidin her gün için 3 gr kullanıldığı çift-kör bir çalışmada, kronik şizofren hastalar bir iyileşme belirtisi gösterememişlerdir (2).

Omega-3 ve omega-6'yı içeren esansiyel yağ asitleri (EYA) hidrojenle doymamış iyi yağlardır. Beynin kuru ağırlığının %60'ı yağdır (3). EYA'lar nöron hücre membranının önemli yapı taşlarıdır ve nörotransmiter elektriksel aktivitesinde ve reseptör sonrası fosfolipid aracılıklı sinyal aktarımında rol oynarlar. Bilhassa frontal kortekste nöron membranı fosfolipid yapısında bozulmaya sahip olan kronik şizofren hastalar arasında, nöronal dejenerasyon yaygın olarak bulunmuştur (4). EYA'lar, bir anlamda beyin membran yapısının korunmasını ve beyin kitle kaybından kaçınılmasını sağlar. Bazı özel EYA'ları tedaviye eklemenin şizofrenide faydalı olduğu ve nöronal dejenerasyonu önlemeye yardım ettiği (3); zira şizofren hastalarda esansiyel yağ asitlerinin eksik olduğu ya da uygun kullanılmadığı ileri sürülmüştür (5,6). Bir önçalışmada omega-3 alan şizofren hastalarda antipsikotik medikasyonun yan

etkilerindeki azalma kadar, hastalığın semptomlarında da düzelmeler gösterilmiştir (7). Çalışmaların bazılarında omega-3 kullanılmasının semptomlarda azalma yaptığı bildirilirken, bazılarında da etkisiz olduğu saptanmıştır (2). Ancak daha iyi planlanmış çalışmalarla omega-3 yağ asidinin şizofrenideki etkilerinin araştırılması, daha net ve yararlı sonuçlar verebilecektir.

Kilo farklılıkları

İlginç olarak, psikotik hastaların sabah ve akşam saatlerindeki kilolarının da birbirinden farklı olduğu iddia edilmiştir. Buna göre, şizofren hastaların sabah saat 07.00'de kahvaltıdan önceki kilolarının, akşam üzeri saat 16.00'daki kilolarından daha az olduğu ve aradaki farklılığın erkeklerde daha da belirgin olduğu bildirilmiştir. Normal kişilerde de buna benzer bir farklılık olabileceği bildirilmişse de bunlardaki farklılık hiçbir zaman psikotik hastaların düzeyine ulaşmamaktadır. Öğleden sonraki kilo artışı nöroleptik alımına bağlı değildir. Nöroleptiklere bağlı olarak gelişen hipotansiyona ikincil olarak hafif bir kilo artışı olacağı iddia edilmişse de kan basıncı değişikliği olmayan hastalarda da kilo artışına rastlanması bu iddiayı geçersiz kılmıştır. Bu gün için bu durumun, antidiüretik hormonun uygunsuz salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Psikoz hastalarında, 1930'lu yıllardan bu yana, su metabolizmasında bir bozukluk olduğu iddia edilmektedir. Zira, psikozun akut devrelerinde hastalarda polidipsi ve poliüri görülür. Buna bağlı olarak da intermitant hiponatremi gelişir. PİP sendromu (psikoz, intermitant hiponatremi, polidipsi) diye bahsedilen durum budur. Bu hastalarda atrial natriüretik peptit salınımının da hiponatremiyi artırdığı iddia edilmiştir. Sonuçta, şizofren hastaların kilolarında gün içinde artış ve azalma görülmesi (kiloda diurnal varyasyon) uygunsuz antidiüretik hormon ve atrial natriüretik faktör salınımına bağlanabilir. Çünkü, şizofren hastalardaki prefrontal korteks ve limbik bölgelerdeki dejenerasyon, hastaların hipotalamustaki ozmotik düzenleyici ve susama merkezlerinde de tahribata neden olur.

Pirüvat dehidrogenaz

Son zamanlarda pirüvat dehidrogenaz enzimi ve psikiyatrik bozukluklar arasında ilişki kurma çabaları görülmektedir. Nöroleptiklere cevap veren bazı hastalarda klinik düzelmeyle, pirüvat dehidrogenaz inhibisyonu arasında bir paralellik olduğu görülmüştür. Bu noktadan hareketle pirüvat dehidrogenaz üzerindeki etkiyi arttırmak amacıyla, "yardımcı" tedavi aracı olarak

asetazolamid ve tiyamin (A+T)'in nöroleptiklerle birlikte kullanılabileceği önerilmiştir. Hatta pirüvat dehidrogenaz üzerine en az etkisi olan nöroleptiklerin yanında "A+T" tedavisinin verilmesinin, klinik tabloda çok belirgin bir iyileşme yarattığı ileri sürülmüştür (8). "A+T" tedavisinin şizofrenlerde denenmesi, hipogliseminin etkilerinin yakın gözlemine dayanmaktadır. Buna göre reaktif veya fonksiyonel hipoglisemi, küçük ölçülerde bile olsa beyin glikoz tutulumunu azaltmakta ve metabolizmayı düşürmektedir. Hipoglisemi semptomları kimi kez psikiyatrik bir tablo yaratmaktadır. Hipoglesiminin tedavisi bu tablonun ortadan kalkmasına neden olabilir. "A+T" yardımcı tedavisi, pirüvat dehidrogenaz üzerindeki etkileri aracılığıyla hipoglisemik bir durumun (eğer varsa) sonuçlarını engelleyici olmaktadır.

İnozitol

Levine ve ark. (1993), şizofreni için tedavi ajanı olarak inozitol kullanılan ilk çalışmayı yapmışlardır (9). Bu çalışmada inozitol eklemesinin anlamlı faydasının olmadığı bulunmuştur. Bununla beraber, yazarlar günlük 6 gr dozun anlamlı bir klinik etki üretmek için yetersiz olduğu kararına varmışlardır. İnozitolün periferden MSS içine absorbsiyonun zayıf olduğu ve renal enzimlerce parçalandığı için, genellikle dışardan daha büyük dozların verilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (10). İnozitolün eksik etkinliği için başka bir teori, yakın geçmişte Jope ve ark. (1998)'nın çalışmasıyla açıklanmış olup; onlar şizofreninin azalmış olmasından daha ziyade, artmış bir fosfoinozitol sinyal sisteminin aktivasyonuyla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (11). Bu nedenle, şizofrenide inozitol kontraendike olabilir.

Vitamin eksiklikleri

Vitamin B3

Niasin veya niasin hekzaniasid, farklı vitamin B3 formlarıdır. Vitamin B3, norepinefrinin epinefrine dönüşmesini sınırlayabilir. Adrenalin veya dopamin gibi kateşolaminlerin aşırılığı, oksidasyon ve endojen toksin oluşturmalarından dolayı bir problem yaratır. Benzer lokal reaksiyonlarla, beyin ek kateşolamin depolamada yetersiz kalabilir ve bundan dolayı nörotoksinlerin serbest dolaşımına izin verilmiş olur (12). Vitamin B3'e bağlı yolaklar, beden biyokimyasını okside edilmiş kateşolamin oluşumundan ve toksik indollerden arındırır. Bu mekanizma bazı durumlarda sinaptik iptallere katkıda bulunur. Nöromelanin yolağındaki anormallikler şizofreni veya Parkinson hastalığında nedensel faktörler olarak dikkate alınır. Adrenokrom hipotezi olarak

adlandırılan bu biyokimyasal teori ilk defa Hoffer ve Osmond tarafından ifade edilmiştir (13).

Niasin ayrıca, şizofrenide olaya karışan beyindeki esansiyel yağ asidi metabolizmasında da rol alır. Niasin ve vitamin C (askorbik asit) merkezi olarak aktiftirler. Beyinde askorbik asit haloperidol ve diğer antipsikotikler gibi dopamin reseptörleri üzerine etki yaparken; niasinamid ise diazepam reseptörleri üzerine etkide bulunur. Vitamin B3 yaklaşımı birkaç çift-kör plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiş ve şizofreninin tedavisinde vitamin B3'ün destekleyici olduğu yönünde kanıtlar alınmıştır (14).

Pfeiffer şizofrenlerde histamin çalışmış ve aldığı sonuçlara göre denekleri biyokimyasal olarak 3 alt gruba ayırmıştır: yüksek histamin, düşük histamin ve pirolüri (pyrroluria) (15). Histamin nörotransmiter varlığının bir yansımasıdır. Histamin, gelen duyusal bilgiyi filtreleyen ve hipotalamus, ventral tegmentum ve amigdala ile bağlantılı olan beynin davranışlardan sorumlu bir alanı nükleus akkümbensin elektrik aktivitesinin dengelemesinde gereklidir (16).

Araştırmalarda, şizofren hastalarda duyusal bilgi girişini filtreleme yeteneğinin zayıf olduğu gözlenmiştir. Kan histamin düzeyleri, şizofrenlerin %15-20'sinde yüksek; %30-40'ında ise düşük olarak saptanmıştır (17). Yüksek histamine sahip bir şizofren hastada düşük metillenme, tersine düşük histamine sahip bir şizofren hastada ise aşırı metillenme vardır (18). Detaylı bir anamnez alımı iyi bir ip ucu olabilir. Yüksek histaminli kişilerde düşünce boşalması, düşük düzeyde halüsinasyonlar ve düşünce bozukluğu, obsesyon ve kompulsiyonlar, suisidal ve mevsimsel depresyon, karşı koyma ve fobi gibi yüksek zekanın tipik semptomları saptanmıştır. Düşük histaminli kişilerde ise daha ciddi düşünce bozukluğu ve halüsinasyonlar, daha az belirgin obsesyonlarla paranoid düşünceler, siklik ya da suisidal depresyon ve anksiyete gibi düşük başarının tipik semptomlarının bulunduğu ileri sürülmüştür (19,20).

Pirol bozukluğu

Pfeiffer'e göre şizofrenlerin %30-50'si pirolüriye sahiptir (21). Hoffer ise akut şizofrenlerin belki de %70'inin pirolüriye sahip olduğunu ve iyileşen hastaların pirolürisinin kalmadığını ileri sürmüştür (22). Pirolüri nedir ve beyin fonksiyonuyla nasıl ilişkilidir? Bazı insanlarda özel bir pirol (pyrrole) olan 2,4-dimetil-3-etilpirol üretimi aşırıdır ve idrarda atılır. 2,4-dimetil-3-etilpirol vitamin B6, çinko ve magnezyum ile etkileşime girer ve bu maddelerin eksilmesine yol açar. Pirol bozukluğu olan hastalar serotonin, dopamin, GABA,

norepinefrin, ve glisin oluşumunda problemlere sahiptir (20,23). Özgül davranışlar ve fiziksel semptomlar pirolüri ile birliktedir. Şizofren tipi-pirolürili kişiler klasik delüzyon ve halüsinasyonlar ile letarji, artmış içrel gerginlik, strese toleranssızlık, saldırgan davranış ve serbest anksiyeteye sahiptirler. Bu kişiler diğer nütrisyonel biyotiplerden daha çok korunmuş bir içgörü ve daha iyi düzenlenmiş bir mizaca sahiptirler; fakat sosyal geriçekilmeleri daha belirgindir (21,22). Diz eklemi ağrısı ve parmak tırnağında beyaz noktalar gibi fiziksel semptomlar pirolüride daha yaygın olup; bu belirtiler şizofren hastalarda yaklaşık %20 sıklıkta bildirilmiştir (20).

Folat

Şizofrenler, genel popülasyona göre folik asit eksikliğine büyük bir eğilim gösterirler ve ekleme tedavisi verildiğinde düzelme gösterirler (24). Bir ön çalışmada folik asit eksikliği olan şizofrenler arasında folik asit eklemesinin verilmesi iyileşmeyi daha da artırmış ve hastanede kalış süresini de kısaltmıştır (25). Çift-kör kontrollü bir çalışmada, düşük ya da sınırda folik asit düzeylerine sahip antipsikotik alan şizofren hastalara, çok yüksek dozlarda folik asit (15 mg/gün) verilmiş olup; folik asit eklemesi alan hastalar, çalışmanın 6. ayından sonra anlamlı hale gelen iyileşme göstermişlerdir (26). Başka bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada standart tedaviye metilfolat eklemesi yapılmış ve hem deprese, hem de şizofren hastalar ekleme tedavisiyle anlamlı düzeyde iyileşmeler göstermiştir (27). Ayrıca metilfolat ve plasebo alan grupların sonuçları arasındaki farklar, zaman geçtikçe artmıştır. Sinir sisteminde metilasyon bozukluklarının varlığına ilave bu bulgular mental hastalığın bazı formları için bir faktör olabilir.

C vitamini

Şizofreni bozulmuş askorbik asit metabolizmasıyla ilişkili olabilir. Günlük 6 gram ve üstü C vitamini alımının şizofren hastalarda yararlı olduğu bildirilmiştir (28,29). Başka bir çalışmada günlük 8 gr C vitamini alan şizofrenlerin %77'sinde halüsinasyonlarda, şüphecilikte, olağandışı ve dezorganize düşüncelerde azalma görüldüğü saptanmıştır (30). Erken çalışmalarda vitamin eklemesi öncesi ve sonrası kan ve idrar örneklerindeki C vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamazken; daha sonraki çalışmalarda şizofrenlerde tek doz 1000 mg C vitamini uygulaması öncesi ve sonrası kan ve idrar örneklerinde şizofren olmayanlara göre C vitamin düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Her gün 1000 mg C vitamini 4 hafta süreyle uygulandığında kan C vitamini düzeyleri aynı olmaya başlamış, ancak şizofren grupta idrar

düzeyleri hala düşük kalmaya devam etmiştir (31,32). Bu veriler şizofren hastaların genel popülasyona göre daha büyük miktarda C vitaminine ihtiyaç duyduklarını telkin etmektedir.

Vitamin B12

Vitamin B12 eksikliği, şizofreni belirtilerine benzer bir tabloya neden olur ve B12 eklenmesi sonrasında mevcut tabloda düzelmeler gözlenir (33). Bazı çalışmalarda şizofren hastalarda genel popülasyona göre vitamin B12 düzeylerinin daha düşük olduğu, bazı çalışmalarda ise bir farkın bulunmadığı bildirilmiştir (33-35).

Metal dengesizlikleri

Metal dengesizliğinin şizofreni, davranış bozuklukları ve hormonal depresyonla birlikte olduğu ileri sürülmüştür. Bazı besinlerin ağır metallerin ortadan kaldırılmasına ya da zararlarının önlenmesine yardımcı olmasına karşın; bireylerin bu zararlılara çevresel maruz kalma riski artarak devam etmektedir. Bakır mutfak ve banyo malzemeleri, multivitaminler kadar; bakır yüklenmesini artıran nöroleptikler, antiasidler, antibiyotikler, diüretikler, doğum kontrol hapları, kortizon gibi ilaçlar da dikkate alınmalıdır.

Bakır

Bakır fazlalığı düşük histaminli şizofrenide, beyin dopamin düzeylerinin artmasına neden olur. Çinko eksikliği ile bakır zehirlenmesinin düşük histamin şizofrenisiyle olan ilişkisi, hastalığın dopamin teorisine katkıda bulunmaktadır (36). Paranoya, keza yükselmiş bakır ile birliktedir (37). Bakır dopamin gibi kateşolaminleri oksitler ve bundan dolayı da nörotoksin oluşumunu arttırır.

Magnezyum

Şizofrenide eser bir element olarak magnezyumun ilk kullanımı, 1927 yılında Reiter tarafındandır. Hastaların yarısına yakınında semptomlarda düzelme saptanmıştır. Ancak daha sonra yapılan pek çok çalışmada bu başarı hemen hiç elde edilememiştir. Pfeiffer ve Iliev oral magnezyumun şizofren hastalarda bakır atılımında üç katlık bir artış oluşturduğunu, çinko ve magnezyum kombinasyonunun üriner bakır atılımının desteklenmesinde daha etkili olduğunu bulmuşlardır (37). Şizofrenlerin ve depresif hastaların kanındaki magnezyum düzeylerinin normallerden daha düşük olduğu saptanmıştır. Klinik

remisyona giren şizofrenlerde düzeyler yükselmiştir (38).

Çinko

Çinko nöronal doku gelişiminde, entelektüel işlevsellikte, serotonin oluşumunda, mizaç regülasyonunda ve oksidatif hasarların önlenmesinde gerekli bir elementtir (39). Çinko dengesizliği şizofreni gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarıyla, otizm ve diğer bazı patolojilerle birliktedir (40). Şizofreninin, genetik olarak kolay etkilenen fetustaki çinko eksikliğinin etkisiyle geliştiği varsayılmıştır. Diyetle ya da başka türlü oluşan çinko eksikliğinin, hipokampüsteki çinko salıverme kapasitesinde eksikliğe yolaçmasıyla psikozun ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Genetik olmayan fakat bununla birlikte geçişi olabilen bir immün defektin bu hastalıkta rol oynayabileceği bildirilmiştir (41).

Protein ve aminoasidler

Gluten/kazein

Diyetteki değişikliklerin şizofreninin tedavisinde yardımcı olabileceği, zira birkaç yıldır diyetteki bazı proteinlerin şizofreninin semptomlarına katkıda bulunabildiği spekülasyonu yapılmaktadır (42,43). Bugday ve diğer hububatların bir protein formu olan gluten ve bir süt proteini olan kazein, şizofrenide rol oynayan gıda duyarlılıkları üzerine yapılan araştırmaların hedefindedir. Şizofren hastaların bu proteinlere, genel popülasyondan daha fazla sıklıkta immün reaksiyon gösterdikleri bildirilmiştir (44). Gluten ve kazeinden serbest bir diyetle beslenen şizofren hastaların iyileştiği ve normal diyetle beslenenlere göre hastanede daha kısa süre kaldıkları bildirilmiştir (45). Çift-kör çalışmalarda ise glutenden ya da sütten serbest bir diyetten, şizofren hastaların sadece bir kısmının yararlandığı anlaşılmıştır (46).

Glisin

Glisinin konvansiyonel antipsikotiklere cevapsız şizofren hastaların semptomlarını azalttığını bildiren birkaç rapor vardır (47). Günlük kilogram başına 0.8 gram gibi büyük dozlarda glisinin şizofreninin negatif semptomlarını düzelttiği, psikiyatrik derecelendirme ölçeği puanlarında düşme gösterdiği bir ön çalışmada bildirilmesine karşın (48), bu sonuçlar daha sonraki çalışmalarda doğrulanamamıştır. Erken çalışmalarda glisinin büyük faydası olduğu saptanırken, sonraki çalışmalarda bu yararlılığın ılımlı düzeyde olduğu ve hatta

uzun süreli kullanımda sinir dokusuna toksik etkisinin görüldüğü bildirilmiştir. Bazı ön çalışmalarda, her gün 10 gr gibi daha küçük dozlarda glisin kullanımının yararlı olduğu bildirilmiştir (49). Ancak glisin tedavisinin güvenirliği açısından daha uzun süreli çalışmalara gerek vardır.

L-triptofan

L-triptofan, nörotransmiter olan serotoninin prekürsörüdür. Şizofrenlerde L-triptofan düzeyleri hem daha düşüktür (50) ve hem de L-triptofanın metabolizması değişmiştir. Günlük 2-8 mg L-triptofan ve 100 mg vitamin B6 alan şizofren hastalarda ajitasyonun azaldığı, korku ve anksiyetenin daha az görüldüğü; fakat bu düzelmelerin psikiyatrik ilaçlarla sağlandığı kadar büyük olmadığı bildirilmiştir (51). Ayrıca bu çalışmada faydanın vitamin B6 veya L-triptofanla mı, yoksa her ikisinin kombinasyonuyla mı olduğu belirgin değildir.

D-serin

D-serin amino asidinin aynı zamanda antipsikotik tedaviye eklenmesi, şizofrenlerde semptomları düzeltebilir. Çift-kör bir çalışmada kg başına günlük 30 mg D-serin veya plasebo, 6 hafta süreyle antipsikotik tedavi alan şizofrenlere verilmiştir (52). Sonuçta D-serin şizofreni semptomlarında ve mental fonksiyonlarda anlamlı düzelmeler sağlamıştır. Antipsikotik tedavi almadan, tek başına D-serin denemelerinin yapılacağı ileri çalışmalara gerek vardır.

Kaynaklar

A. Prenatal komplikasyonlar ve enfeksiyonlar

1. Weinburger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Archives of General Psychiatry 1987; 44: 660-669
2. Bloom FE. Advancing a neurodevelopmental origin for schizophrenia Archives of General Psychiatry 1993; 50: 224-227
3. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. Arch Gen Psychiatry 2001;58:1032-1037
4. Rosso IM, Cannon TD, Huttunen T, Huttunen MO, Lonnqvist J, Gasperoni TL. Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. Am J Psychiatry 2000;157:801-807
5. Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stöber G, Willinger MU, Wright P, Murray RM. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. Am J Psychiatry 1997; 154:1220–1227

6. Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. J Psychiatr Res 1987; 21:413–421.
7. Stabenau JR, Pollin W. Early characteristics of monozygotic twins discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1967; 17:723-734
8. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry 2002;159:1080-1092
9. Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls.Arch Gen Psychiatry 2002;59:35-41
10. Mednick SA. Breakdown in individuals at high risk for schizophrenia: possible predispositional perinatal factors. Ment Hyg 1970; 54:51-63
11. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stober G, Willinger U, Murray RM. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual-patient data meta-analysis. Schizophr Bull 1999; 25:413-423
12. Cannon TD, Rosso IM, Hollister JM, Bearden CE, Sanchez, Hadley T. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. Schizophr Bull 2000; 26:249-256
13. Sacker A, Done DJ, Crow TJ. Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of casecontrol studies. Psychol Med 1996; 26:279-287
14. Bennedsen BE. Adverse pregnancy outcome in schizophrenic women: occurrence and risk factors. Schizophr Res 1998; 33: 1-26
15. Buka SL, Tsuang MT, Lipsitt LP. Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis: a prospective study. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:151-156
16. Kendell RE, Juszczack E, Cole SK. Obstetric complications and schizophrenia: a case-control study based on standardised obstetric records. BrJ Psychiatry 1996; 168:556-561
17. Rieder RO, Rosenthal D, Wender P, Blumenthal H. The offspring of schizophrenics, I: fetal and neonatal deaths. Arch Gen Psychiatry 1975; 32:200-211
18. Modrzewska K. The offspring of schizophrenic parents in a North Swedish isolate. Clin Genet 1980; 17:191-201
19. Schaefer C, Brown AS, Wyatt RJ, Kline J, Begg MD, Bresnahan MA, Susser ES. Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in the offspring. Schizophr Bull 2000; 26:275-286
20. Eriksson UJ. The pathogenesis of congenital malformations in diabetic pregnancy. Diabetes Metab Rev 1995; 11:63-82
21. Wright P, Sham PC, Gilvarry CM, Jones PB, Cannon M, Sharma T, Murray RM. Autoimmune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects. Schizophr Res 1996; 20:261-267
22. Hollister JM, Kohler C. Schizophrenia: a long-term complication of haemolytic disease of the fetus and newborn? Int j Ment Health 2001; 29:38-61
23. Wrede G, Mednick SA, Huttunen MO, Nilsson CG. Pregnancy and delivery complications in the births of an unselected series of Finnish children with schizophrenic mothers. Acta Psychiatr Scand 1980; 62:369-381
24. O'Callaghan EO, Sham PC, Takei N, Murray G, Glover G, Hare EH, Murray RM. The relationship of schizophrenic births to 16 infectious diseases. Br J Psychiatry 1994;165:353-356

25. Torrey E, Rawlings R, Waldman LN. Schizophrenic births and viral diseases in two states. Schizophr Res 1988; 1:73-77
26. Watson CG, Kucala T, Tilleskjor C, Jacobs L. Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. Arch Gen Psychiatry 1984;41:85-90
27. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Goetz R, Begg MD, Gorman JM, Susser ES. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: A prospective birth cohort study. Schizophr Bull 2000;26:287-295
28. Rantakallio P, Jones P, Moring J, von Wendt L. Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychosis: a 28-year follow-up. Int J Epidemiol 1997; 26:837-843
29. Suvisaari J, Mautemps N, Haukka J, Hovi T, Lonnqvist J. Childhood central nervous system viral infections and adult schizophrenia. Am J Psychiatry 2003;160:1183-1185
30. McGrath J, Castle D. Does influenza cause schizophrenia? A five year review. Aust N Z J Psychiatry 1995;29(1):23-31
31. Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2003;107:331-335
32. Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. Biol Psychiatry 2001;49:473-486
33. Squires RF. How a poliovirus might cause schizophrenia: a commentary on Eagles' hypothesis. Neurochem Res 1997; 22:647–656
34. Torrey EF, Torrey BB, Peterson MR. Seasonality of schizophrenic births in the United States. Arch Gen Psychiatry 1977; 34:1065–1070
35. Bruno RL, Cohen JM, Galski T, Frick NM. The neuroanatomy of post-polio fatigue. Arch Phys Med Rehabil 1994; 75:498–504
36. Suvisaari J, Haukka J, Tanskanen A, Hovi T, Lonnqvist J. Association between prenatal exposure to poliovirus infection and adult schizophrenia. Am J Psychiatry 1999;156:1100-1102
37. Pulver AE, Stewart W, Carpenter WT, Jr. Childs B. Risk factors in schizophrenia: season of birth in Maryland, USA. Br J Psychiatry 1983;143:389–396
38. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. Schizophr Res 1997; 28:1-38
39. Battle YL, Martin BC, Dorfman JF, Miller LS. Seasonality and infectious disease in schizophrenia: the birth hypothesis revisited. Journal of Psychiatric Research 1999;33:501-509
40. Franzek E, Beckmann H. Season-of-birth effect reveals the existence of etiologically different groups of schizophrenia. Biol Psychiatry 1992; 32:375-378
41. Tek C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. A five-year followup study of deficit and nondeficit schizophrenia. Schizophr Res 2001; 49:253-260
42. Kirkpatrick B, Tek C, Allardyce J, Morrison G, McCreadie RG. Summer birth and deficit schizophrenia in Dumfries and Galloway, southwestern Scotland. Am J Psychiatry 2002;159:1382-1387
43. DeLisi LE, Crow TJ. Is schizophrenia a viral or immunologic disorder?. Psychiatric Clin North Am 1986;9:115–132
44. Wunderlich V, Zotter S. Aborgation of infectivity of mouse mammary tumor virus by reserpine. Exp Pathol 1986;21: 59–61

45. King D, Cooper S, Earle J, Martin S, McFerran N, Wisdom G. Serum and CSF antibody titres to seven common viruses in schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1985;147:145–149
46. Taller AM, Asher DM, Pomeroy KL, Eldadah BA, Godec MS, Falkai PG, Bogert B, Kleinman JE, Stevens JR, Torrey EF. Search for viral nucleic acid sequences in brain tissues of patients with schizophrenia using nested polymerase chain reactions. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:32–40
47. Torrey EF. A viral-anatomical explanation of schizophrenia. Schizophrenia Bull 1991;17:15–18
48. Fritzsche M. Are cannabinoid receptor knockout mice animal models for schizophrenia? Med Hypotheses 2001; 56:638-643
49. Fritzsche M, Schmidli J. Seasonal fluctuation in schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:499-500
50. Gilmore JH, Jarskog LF. Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. Schizophr Res 1997;24:365–367
51. Mehler MF, Marmur R, Gross P, Mabie PC, Zang Z, Papavasiliou A, Kessler JA. Cytokines regulate the cellular phenotype of developing neural lineage species. Int J Dev Neurosci. 1995;13:213–240
52. Jarskog LF, Xiao H, Wilkie MB, Lauder JM, Gilmore JH. Cytokine regulation of fetal dopaminergic and serotonergic neuron survival in vitro. Int J Dev Neurosci 1997;15:711–716
53. Arajujo DM, Cotman CW. Differential effects of interleukin-1b and interleukin-2 on glia and hippocampal neurons in culture. Int J Dev Neurosci. 1995;13:201–212
54. Chao CC, Hu S. Tumor necrosis factor-alpha potentiates glutamate neurotoxicity in human fetal brain cultures. Dev Neurosci 1994;16:171–179
55. Quan N, Stern EL, Whiteside MB, Herkenham M. Induction of pro-inflammatory cytokine mRNAs in the brain after peripheral injection of subseptic doses of lipopolysaccharide in the rat. J Neuroimmunol 1999;93:72-80
56. Pitossi F, del Rey A, Kabiersch A, Besedovsky H. Induction of cytokine transcripts in the central nervous system and pituitary following peripheral administration of endotoxin to mice. J Neurosci Res 1997;48:287-298
57. Fidel PL Jr, Romero R, Wolf N, Cutright J, Ramirez M, Araneda H, Cotton DB. Systemic and local cytokine profiles in endotoxin-induced preterm parturition in mice. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1467-1475
58. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of Escherichia coli and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. Infect Immun 1994;62:52-55
59. Urakubo A, Jarskog LF, Lieberman JA, Gilmore JH. Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain. Schizophrenia Research 2001;47:27-36

B. Metabolik ve nutrisyonel bozukluklar

1. Laugharne JDE, Mellor JE, Peet M. Fatty acids and schizophrenia.Lipids 1996;31:S163-S165
2. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, et al. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. Am J Psychiatry 2001;158:2071-2074

3. Bennett CN, Horrobin DF. Gene targets related to phospholipid and fatty acid metabolism in schizophrenia and other psychiatric disorders: an update. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000;63:47-59
4. Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. Schizophr Res 1995;16:1-6
5. Horrobin DF. The relationship between schizophrenia and essential fatty acid and eicosanoid metabolism. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1992;46:71–77
6. Horrobin DF. Schizophrenia as a membrane lipid disorder which is expressed throughout the body. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996;55:3–7
7. Peet M, Laugharne JD, Mellor J, Ramchand CN. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996;55:71–75
8. Sacks W, Esser AH, Sacks S. Inhibition of pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) by antipsychotic drugs. Biol Psychiatry 1991;29:176-182
9. Levine J, Umansky R, Ezrielev G, et al. Lack of effect of inositol treatment in chronic schiazophrenia. Biol Psychiatry 1993;33:673-675
10. Holub BJ. The nutritional significance, metabolism, and function of myo-inositol and phosphatidylinositol in health and disease. Adv Nut Res 1982:4:107-141
11. Jope RS, Song L, Grimes CA, Pacheco MA, Dilley GE, Li X, Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier CA. Selective increases in phosphoinositide signaling activity and G protein levels in postmortem brain from subjects with schiazophrenia or alcohol dependence. J Neurochem 1998;70:763-771
12. Smythies J. Redox aspects of signaling by catecholamines and their metabolites. Antioxid Redox Signal 2000;2:575-583
13. Hoffer A, Osmond H. Nicotinamide adenine dinucleotide in the treatment of chronic schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1968;114:915-917
14. Hoffer A. Book review: Families Helping Families: Living with Schizophrenia. Psychiatr J Univ Ott 1989;14:502
15. Pfeiffer CC, Iliev V, Goldstein L, Jenney EH, Schultz R. Blood histamine, polyamines and the schizophrenias. Computer correlations of the low and high blood histamine types. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1970;1:247-265
16. Otake K, Nakamura Y. Possible pathways through which neurons of the shell of the nucleus accumbens influence the outflow of the core of the nucleus accumbens. Brain Dev 2000;22 Suppl 1:S17-S26
17. Heleniak E, O'Desky I. Histamine and prostaglandins in schizophrenia: revisited. Med Hypotheses 1999;52:37-42
18. Heleniak EP, Frechen DM. Histamine methylation in schizophrenia. Med Hypotheses 1989;30:167-174
19. Jaffe R, Kruesi O, 'The Biochemical-Immunology Window: a molecular view of psychiatric case management'. Int Clin Nut Rev 1992;12:9-26
20. Jackson JA, Riordan HD, Neathery S, Riordan NH. Urinary pyrrole in health and disease. Journal of Orthomolecular Medicine 1997;12: 96-98
21. Pfeiffer CC. Treatment of pyroluric schizophrenia (Malvaria) with large doses of pyridoxine and a dietary supplement of Zinc J Orthom Psychiat 1974;3
22. Edelman E. Natural Healing for Schizophrenia, Borage Books, Eugene, Oregon, 1996

23. Sohler A, Holsztynska E, Pfeiffer CC. A rapid screening test for pyroluria; useful in distinguishing schizophrenic subpopulations. Journal of Orthomolecular Psychiatry 1974;3:273-279
24. Herran A, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, Lopez-Cordovilla JJ, Diez-Manrique JF, Vazquez-Barquero JL. Folate levels in psychiatric outpatients. Psychiatry Clin Neurosci 1999;53:531–533
25. Carney MW, Sheffield BF. Associations of subnormal serum folate and vitamin B12 values and effects of replacement therapy. J Nerv Ment Dis 1970;150:404–412
26. Procter A. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. Br J Psychiatry 1991;159:271–272
27. Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundy M, Chanarin I, Reynolds EH. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. Lancet 1990;336:392-395
28. Sandyk R, Kanofsky JD. Vitamin C in the treatment of schizophrenia. Int J Neurosci 1993;68:67–71
29. Kanofsky JD, Sandyk R. Antioxidants in the treatment of schizophrenia. Int J Neurosci 1992;62:97–100
30. Beauclair L, Vinogradov S, Riney SJ, Csernansky JG, Hollister LE. An adjunctive role for ascorbic acid in the treatment of schizophrenia? J Clin Psychopharmacol 1987;7:282–283
31. Suboticanec K, Folnegovic-Smalc V, Turcin R, Mestrovic B, Buzina R. Plasma levels and urinary vitamin C excretion in schizophrenic patients. Human Nutrition. Clinical Nutrition 1986; 40:421-428
32. Suboticanec K, Folnegovic-Smalc V, Korbar M, Mestrovic B, Buzina R. Vitamin C status in chronic schizophrenia. Biological Psychiatry 1990;28:959-966
33. Ko SM, Liu TC. Psychiatric syndromes in pernicious anaemia—a case report. Singapore Med J 1992;33:92–94
34. Majumdar SK, Kakad PP. Serum vitamin B12 status in chronic schizophrenic patients. J Hum Nutr 1981;35:3
35. Gultepe M, Ozcan O, Avsar K, Cetin M, Ozdemir AS, Gok M. Urine methylmalonic acid measurements for the assessment of cobalamin deficiency related to neuropsychiatric disorders. Clin Biochem.2003;36:275-282
36. Pfeiffer CC, Bacchi D. Copper, zinc, manganese, niacin and pyridoxine in the schizophrenias. Journal of Applied Nutrition 1975;27: 9-39
37. Pfeiffer CC, Iliev V. A study of zinc deficiency and copper excess in the schizoprhenias. Int Rev Neurobiol 1972;Suppl. 1
38. Kirov GK, Tsachev KN. Magnesium, schizophrenia and manic-depressive disease. Neuropsychobiology 1990; 23:79-81
39. Sandstead HH. Understanding zinc: recent observations and interpretations. J Lab Clin Med 1994;124:322-327
40. Ebadi M, Iversen PL, Hao R, Cerutis DR, Rojas P, Happe HK, Murrin LC, Pfeiffer RF. Expression and regulation of brain metallothionein. Neurochem Int 1995;27:1-22
41. Andrews RC. Unification of the findings in schizophrenia by reference to the effects of gestational zinc deficiency. Medical Hypotheses 1990;31:141-153
42. Kety SS. Editorial. Dietary factors and schizophrenia. Ann Intern Med 1976;84:745
43. Ross-Smith P, Jenner FA. Diet (gluten) and schizophrenia. J Hum Nutr 1980;34:107–112

44. Reichelt KL, Landmark J. Specific IgA antibody increases in schizophrenia. Biol Psychiatry 1995;37:410–413
45. Dohan FC, Grasberger JC. Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. Am J Psychiatry 1973;130:685–688
46. Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J, Nasrallah H, Luchins D, Bigelow L, Linnoila M, Fischer SH, Bjornsson TD, Carman J, Gillin JC, Wyatt RJ. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1981;138:1208–1211
47. Waziri R. Glycine therapy of schizophrenia: Some caveats. Biol Psychiatry 1996;39:155–156
48. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1999;56:29–36
49. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Glycine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open-label, pilot study. Clin Neuropharmacol 1989;12:416–424
50. Manowitz P, Gilmour DG, Racevskis J. Low plasma tryptophan levels in recently hospitalized schizophrenics. Biol Psychiatry 1973;6:109–118
51. Bowers MB Jr. Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoles and behavior after L-tryptophan and pyridoxine administration to psychiatric patients. Neuropharmacology 1970;9:599–604
52. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. Biol Psychiatry 1998;44:1081–1089

Bölüm 23

ŞİZOFRENİNİN NEDENLERİ ÜZERİNE RUHSAL VE TOPLUMSAL YAKLAŞIMLAR

Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Şizofreni için ruhsal rahatsızlıkların içerisinde birey, aile ve toplum açısından en yıkıcı olanıdır denebilir. Erken yaşlarda başlaması ve başlangıcın yeni nöbetler için bir yatkınlık nedeni olması yalnızca hasta olan kişi için değil, ailesi ve çevresi için de ömür boyu sürecek yeni ve ıstıraplı bir uğraşın başlaması anlamına gelmektedir. Kişiyi kendisinden, çevresinden ve gerçeklikten koparan bu hastalık yüzyıllardır bilinmekte olup din kitaplarında 'delilik' şeklinde ya da dönemlerin tıp kitaplarında genelde nörolojik hastalıklarla birlikte anılarak yerini almıştır. Şizofreniye getirilen biyolojik açıklamalar yanı sıra 20. yüzyılın başından itibaren ruhsal kuramlar da hastalığı dinamik yorumlarla anlamaya çalışmışlardır. Bu kuramlar genel olarak zihinsel sorunların kökenlerini bireyin erken gelişim evrelerinde yaşadığı olaylarda, bilinç dışı çatışmalarda, örseleyici yaşantılarda, geçiş ve ilişki sorunlarında aramışlardır. Bu açıklamalar günümüzde şizofreni için bilimsel bir nitelik kazanmamış olmakla beraber kökensel atıf açısından temelde sinir gelişimsel kuramlarla örtüşmektedir. Ruhsal dinamik açıklamaların tarihsel öneme sahip olmanın ötesinde nedensel arayışlarını gelişimsel dönemsel evrelerde sürdürmüş olmaları anlamlı görülmelidir. Şizofreninin etiolojisinde belli başlı öneme sahip olan ruhsal ve toplumsal yaklaşımlar burada kısaca ele alınacaktır.

Ruhsal dinamik yaklaşımlar

Karl Abraham ve Sigmund Freud'a göre psikozlar da diğer psikopatolojiler gibi çatışma-savunma modeli çerçevesinde anlaşılabilir. Sadece çatışmalar daha yoğundur ve gelişimsel olarak erken evreyle ilişkili ilkel savunmaların kullanılmasına neden olur. Ego işlevleri geçmişteki çatışmalarla ilişkili olarak ödipal dönem öncesine gerilemiştir (regresyon). Libido bir çatışma sonucu dış dünyadan (nesnelerden) bedene geri çekilip birincil narsisistik döneme saplanır (fiksasyon). Libido enerjisi kişinin kendilik imgesine ya da beden imgesine yatırılır. Çekilme o kadar derindir ki gerçeklikle (dış dünya, ilişkiler ve nesne temsilleri) bağ kopar. Şizofrenide regresyona karşın hasta kopmuş olduğu gerçek dünya ile belirtileri aracılığıyla ilişki kurar. Belirtiler bir şekilde ruhsal dengenin ve gerçeklikle bağın yeniden kurulması çabasıdır. Ruhsal denge ilkel içe atma (introjeksiyon), çözülüm (dissosiasyon), yoğunlaştırma (kondansasyon), yer değiştirme, şekil değiştirme (distorsiyon), yansıtma ve

yansıtmalı özdeşimle (projektif idantifikasyon) sağlanır. Pregenital dürtüler, anal ve üretral sadistik eğilimler rasgele sergilenirler. Kişi toplumsal yaşamdan geri çekilmiştir (izolasyon). Gerçekçi dünyanın bir yadsıması söz konusudur. Savunma düzeneklerinin içsel dürtüleri kontrol edemedikleri durumlarda yoğun bunaltı ve bilinç bulanıklığı da (konfüzyon) klinik tabloda görülebilir (1,2,3,4). Dış dünyanın yıkımı fantezileri, depersonalizasyon, ilkel (arkaik) düşünce ve konuşma biçimi, dezorganize ve bazı katatonik belirtiler egonun regresif bir yıkılışını yansıtırlar ve zihinsel gelişim boyunca kazanılmış farklılaşmaların yitmesi söz konusudur. Varsanılar, sanrılar, toplumsal çekilme ve konuşma özelliklerinin çoğu ile bazı katatonik belirtiler de egonun onarım çabaları olarak ortaya çıkarlar (5).

Psikozdaki kişilerin kullandığı başlıca savunma ve uyum düzenekleri bir yandan kendi kimliklerini öteki kişilerin (veya şeylerin) kimlikleriyle kaynaştırıp karıştırma ve bir yandan da bu kimlikleri ayırmadır. Psikozu olan kişiler bazen geçici bir süre için bazen de uzun süreler boyunca kendilik imgelerini başka insanların ya da nesnelerin imgeleriyle kaynaştırırlar (içe atma, yansıtma). Aynı zamanda kaynaşmış veya kaynaşmamış kendilik ve nesne temsillerini çabucak iyi (libidinal) ve kötü (saldırgan) şeklinde bölerler (splitting). Psikozdaki bölme kaynaşma (füzyon) / ayrışma (defüzyon) ile eş zamanlı olarak kendiliğinden oluşur. Dıştaki nesnelerle kendisini kaynaştırmak psikozlu kişilerin bir özelliğidir (6).

Paul Federn şizofreniyi bir ego hastalığı olarak tanımlamıştır. Libido enerjisinin ego sınırlarına olan yatırımının kaybı ya da azalması ile egonun içsel ve dışsal sınırlarında ortaya çıkan zayıflamalar ilkel ego durumlarının ortaya çıkmasına ya da zihinsel dünya ile dış gerçek dünya arasındaki sınırın ortadan kalkmasına neden olmaktadır (7). Heinz Hartmann şizofrenik bozulma öncesinde varolan ego kusurları üzerinde durmuş ve egonun tüm işlevlerinin aynı şekilde bozulmadığını vurgulamıştır (2). Carl Gustaw Jung şizofreniyi rüya benzetmesiyle açıklar. "Eğer rüya gören kişi, bu rüyaların içeriğine göre davransaydı şizofreninin klinik belirtilerini göstermiş olurdu"der (8). Uyarılmaları algıları doğuran zihinsel sistemlerin dış uyarıları algılamaları engellendiğinde iç uyarılara karşı daha duyarlı hale gelirler. Uykuda kapıların dış dünyaya kapanmasıyla düşünceler varsanılara dönüşmektedirler. Şizofrenide de nesnelerdeki enerji yüklerinin çekilmesi ya da karmaşık duygusal çatışmaların neden olduğu rüya benzeri yeni bir dünya yaratma süreci yaşanır. Varsanısal yaşantılar algı, düşünce ve bellek öğelerini içeren karmaşık görüngüler olarak rüyalar gibi yorumlanabilirler (5).

Harry Stuck Sullivan'a göre şizofrenik belirtiler kişi ile çevre arasındaki etkileşmelere bir tepki olarak ortaya çıkar. Bu da kaynağını kişinin geçmişindeki, özellikle anne ile başlayan, önemli diğer kişilerle olan ilişki örüntülerinden alır. Kişiler arası ilişkilerde yaşanan benlik saygısı düşüklüğü sonucunda ortaya çıkan bunaltının yol açtığı çözülüm şizofrenik belirtileri doğurur. Yani şizofreni gelişim evrelerinde yaşanmış travmaların yığılımı sonucunda beliren parçalanma ve dağılma tehdidine karşı uyumsal bir tepki olarak ortaya çıkar (9). Freida Fromm-Reichmann da şizofrenili bireyleri çocukluklarında edindikleri kötü deneyimler nedeniyle başkalarına karşı korku ve güvensizliklerini yenemeyen kişiler olarak değerlendirir. Çocuğu ile ilişkilerinde uzak, sıcaklık ve sevgi yönünden eksiklik gösteren anne "şizofrenojen" yani şizofreniye neden olan annedir (10).

Melanie Klein'e göre şizofreni bireyin zorlanmalar karşısında yaşamın ilk yılında anne-bebek ilişkisinde somutlaşan "paranoid-şizoid durum"a gerilemesi sonucunda ortaya çıkar. Bebek normal gelişiminde hiyerarşik yapılanmada yer alan paranoid durumda ortaya çıkan bunaltıdan kendilik bütünlüğünü korumak için saldırgan dürtüleri ve kötü parçaları anneye yansıtır. Anne bu dönemde kendisine yansıtılan kötü parçaları iyilerle bütünleştirip bebeğe geri gönderemezse, bir sonraki dönem olan "depresif duruma" yeterince geçiş yapılamaz ve zorlanmalar karşısında paranoid duruma kolayca gerileme olabilir. Paranoid durumda kişinin saldırgan duyguları bölünür ve başkalarına yansıtılır, sonra da onlardan gelecek tehdit olarak algılanır. Çekilme (withdrawal) paranoid bunaltıdan kurtulmanın yolu olarak ortaya çıkar (2,10).

Margaret Mahler hatalı anne tutumları nedeniyle bebeğin anne ile yeterli ve dengeli bir birleşme (simbiyozis) sağlayamamasının gelişimsel bir eksiklik ortaya çıkardığını, bunun da kişiyi ikincil bireyleşme evresinde gerilemeye duyarlı hale getirdiğini ileri sürer. Şizofrenide kişi ego sınırlarının kaybolduğu, kaynaşma yaşantılarının ağırlık kazandığı, gerçekliğin yerini otistik fantezilerin aldığı sözel öncesi otistik döneme geri döner (2,10).

Heinz Kohut'a göre psikozu başlatan olaylar narsisistik zedelenmelerdir. Narsisizmin yüksek biçimleri çözülür, ilkel narsisistik konumlara gerileme olur, narsisistik olarak yatırım yapılmış olan ilkel kendilik nesneleri ve kendilik parçalanır. Kendiliğin iki temel bileşeni (büyüklenmeci kendilik ve idealleştirilen ebeveyn imagosu) psikotik düzeyde sırasıyla megalomani ve güçlü düşman imgesiyle yeniden kurulur (11).

Nesne ilişkilerinde üstesinden gelinemez erken çatışmalar, kendilik ve nesne

temsillerinin evrilmesini ve eşlik eden ego işlevlerinin daha olgun düzeylere gelişmesini sekteye uğratır. Sonuçta çocuksu psikotik kendilik (12) adı verilen kırılgan bir ruhsal örgütlenme ortaya çıkar. Nesne ilişkilerindeki çatışmalarda, çocuksu psikotik kendilikle ilişkili gerginliklerin kaynağı, kendilik temsillerini nesne temsillerinden ve bir nesne temsilini diğerinden ayırt etme yetisindeki kusurlardır. Çocuksu psikotik kendiliğin kaderi çocuk büyüyüp geliştikçe değişebilir, çocuk yeni bir çekirdeğe doğru evrildikçe büzüşüp tümden yok olabileceği gibi, bebeklikten itibaren kişilik gelişimine egemen de olabilir, bu durumda çocukluk çağı şizofrenisi belirtilerinin ortaya çıkması beklenebilir (6).

Aile kuramları

Aile kuramları şizofreniyi aile içi hatalı etkileşimler ve öğrenmelerle açıklamaya çalışır. Şizofrenili bireylerin aile üyelerinde gözlenen bazı davranış örüntüleri bu kuramların çıkış noktasıdır. Anne ve babalarla çocukları arasında ‘çifte çıkmaz’ (double bind) biçiminde gerçekleşen iletişimin çocuğu ikilemde bırakarak şizofrenik belirtilere neden olacağı ya da varsa belirtiler bunları şiddetlendireceği ileri sürülmüştür. Çifte çıkmazda çocuğa iletilmek istenen mesaj sözel ya da sözel olmayan öğeleriyle birlikte iki zıt anlamda verilmektedir. Çocuğu kucaklayan bir ebeveyn, bir yandan fiziksel olarak donuk ve mesafeli bir tutum takınırken, diğer yandan “neden bana hiç sevgi göstermiyorsun” diye sorarsa, çocuk ne yaparsa yapsın doğrusunu yapamayacağını düşünür ve çıkmaza düşer. Gregory Bateson ve Donald Jackson bu tür ikilemli mesajların uzun sürede sık tekrarlamasının çocukta aldırmazlığa ve kendine özgü acayip bir anlayış ve iletişim biçimine yol açarak şizofrenik duruma neden olabileceği ya da şiddetlendirebileceğini ileri sürmüşlerdir (13).

Theodore Lidz açık çatışmalar olduğu halde patolojik bağımlılıkları nedeniyle evliliklerini sürdüren ebeveynler arasındaki ‘yarılmış evlilik’ (marital schism) ve süreğen anlaşmazlıklarını bir uyum perdesi arkasında gizleyen ebeveynlerin ‘çarpık evlilik’ durumlarında ebeveynlerin çocukla kurdukları patolojik ilişkilerin şizofreni gelişmesinde etkili olduğunu ileri sürmüştür (14).

Lyman Wynne ve Margaret Singer aile içi iletişim sapmalarının şizofrenideki rolü üzerinde durmuşlardır. Anne baba iletişimlerinde üstü kapalı, ilgisiz, tutarsız, anlamları açık olmayan konuşmalar, bulanık düşünce ve temalar, ne zaman duracağını, devam edeceğini ve yoğunlaşacağını ayarlayamayan iletişim biçimleri söz konusudur. Konuşmalarda hep bir belirsizlik ve parçalanma olup tamamlanmamışlık duygusu iletilir. Böylece aile üyeleri belli bir konu, düşünce ya da duyguyu paylaşmakta güçlük çekerler. Ailelerde karşıt temaları ve

çatışmaları gizlemek için ya aşırı yakınlık ya düşmanlık ya da her iki duygu birden ortaya çıkabilir. Her iki ebeveynde görülen iletişim sapmaları şizofrenik bireyin ortaya çıkmasında önemli derecede sorumlu tutulmuştur (15).

Şizofreninin ortaya çıkmasında ya da tekrarlamasında önemli bir etken olarak değerlendirilen başka bir aile özelliği duygusal ifadedeki aşırılıktır (high expressed emotion) (16). Duygusal ifadenin aşırılığı anne babaların hasta olan bireylerine karşı eleştirel, düşmanca ya da aşırı ilgili tutum ve davranışlarını tanımlamaktadır. Bununla ilişkili bir diğer etken de olumsuz duygulanım biçimidir (17). Burada da dört ebeveyn tavrı söz konusudur: Eleştirellik, suçlama ya da suçluluk aşılama, sınır tanımazlık (intrusiveness) ve destek yetersizliği. Duygusal ifadesi aşırı olan ya da olumsuz duygulanım biçimine sahip olan ailelerde yaşayan şizofrenili bireylerin alevlenme oranının duygusal ifadesi düşük ya da normal duygulanım biçimine sahip olan ailelerde yaşayanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (18). Özgül olmayan bir stres etkeni olarak bilinen olumsuz duygulanım biçimi şizofreninin klinik gidişini etkilediği bilinen diğer değişkenlerle etkileşim halinde olabilir.

Gerek ruhsal dinamik görüşler gerekse aile üzerinde yapılan çalışmalar şizofrenide nedensel ilişkiyi açıklamaktan uzaktırlar (2,19). Libido neden dış dünyadan çekilmektedir? Aile içindeki çelişkili mesajlar ya da aile bireylerinin çocuğa karşı olumsuz tutumları, onların "şizofrenojenik" türden etki yapmalarından mı, çocuğun doğuştan getirdiği özelliklerden mi, yoksa aile üyelerinin kendi taşıdıkları bilişsel ve davranışsal sorunlardan mı kaynaklanmaktadır? Şizofreni için özgünlüğü gösterilememiş olan bu tür özelliklere nedensel etkenler olarak bakmak olası görünmemektedir.

Yatkınlık-stres kuramı

Yatkınlık-stres kuramı şizofreni için nöro-dinamik bir modeldir. Bu modele göre şizofreni genetik ya da biyolojik etkenlerle, ruhsal, yapısal ve yaşantısal etkenlerin etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan bir bozulmadır. Yaşantısal etkenler ancak doğal yapıdaki sorunlarla birlikte etkileşerek şizofrenik bir sürecin doğmasına yol açmaktadır. Kalıtımsal yüklülüğün, içinde yetişilen aile ortamının stresli olma durumuyla ilişkili olarak şizofreni gelişme riskini artırdığı evlatlıklarda şizofreni gelişimini inceleyen çalışmalarda açıklığa kavuşturulmuştur (20). Sandor Rado'nun şizotipisinde, ruhsal bütünleşmedeki yetersizlik en önemli güdülenme gücü olan zevk eyleminin organizasyonunun doğuştan kusurlu olmasına bağlanmaktadır (21). Bu kusur girişim gücünün gelişimini bozmakta ve aşırı bağımlılık ya da duygulanımdan yoksun karmaşık bilişsel süreçlerin artması gibi şizo-uyumlara neden olmaktadır. Anhedoni

duygusal bağlanmada yetersizlik ve ilişki kısırlığı ile sonuçlanmaktadır. Şizotipik durum ya da uyum kişilik özellikleri olarak kalabileceği gibi uyumsal yeteneğin iyice bozulmasıyla abartılmış ya da saçma davranışlara yol açarak şizofreninin ortaya çıkmasına da neden olabilir. Şizo-uyumun doğası ve şiddeti kalıtımsal yükle ailesel ve çevresel streslerin düzeyine bağlıdır. Paul Meehl kalıtımdan gelen şizofrenik fenotipi şizotaksi olarak isimlendirir ve sinirsel bütünleşmedeki kusurların farklı bilişsel ve toplumsal öğrenme ve davranış biçimleriyle kendisini gösteren bir kişilik örüntüsüne neden olduğunu ileri sürer (22). Şizotipiden şizofreniye geçişi belirleyen etken çevresel streslerin doğası ve şiddetiyle bireyin sahip olduğu yardım ve desteklerin etkileşimidir.

Yatkınlık-stres kuramında biyolojik doğanın yetiştirilme biçimleriyle etkileşmesi önemsenmiştir. Ancak genetik ve yapısal yatkınlığın daha önemli olduğu ve ruhsal dinamik etkenlerin hastalığın ortaya çıkmasında sadece kolaylaştırıcı ya da önleyici bir rolü olduğu anlaşılmaktadır. Şizofreni için kalıtımsal olarak yerleşmiş ve gelişimsel dönemlerde kişiyi hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasında duyarlı ya da incinebilir (vulnerability) kılan etkenler söz konusudur. Duyarlılık büyük oranda kalıtımsaldır, kısmen de embriyolojik gelişim, doğum ya da doğum sonrasında yaşanan bazı biyolojik olaylarla belirlenir. Kalıtımsal ya da edinimsel olarak biyolojik doğada yer almış olan duyarlılık-yatkınlık özellikleri iç ve dış stres etkenleri ile karşılaşıldığında şizofrenik belirtilerin doğmasına yol açabilmektedir (23). Kişinin başetme gücü ya da destekleri duyarlılığın belirtiye dönüşmesi üzerinde etkili olabilir. Buna göre belirli dozdaki stres etken/leri yeterince duyarlı olan bir biyolojik zeminde (başka yatkınlaştırıcı etkenlerin de katkısı olabilir) bireyin başetme ve uyum gücü ile çevresel desteklerini aşarak şizofrenik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (24). Doğaldır ki duyarlılığın fenotipik görünümleri erken yaşlarda ortaya çıkabileceği gibi geç yaşlarda da ortaya çıkabilir. Bu model, beyinde yerleşik yapısal ya da işlevsel sorunların bireyin ruhsal donanımını, ilişki ve iletişim biçimini, başetme gücünü ve savunmalarını etkileyeceği, fiziksel, ruhsal, toplumsal ya da varoluşsal kökenli streslerin de durumsal ya da birikimsel olarak dengeyi bozarak şizofreniye neden olabileceği şeklinde anlaşılabilir.

Kaynaklar

1. Freud S: Psychoanalitic notes on an autobiographical account of a case of paranoid (dementia paranoides). Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Vol 12, London, Hogarty Press, 1958.
2. McGlashan TH, Hoffman RE: Schizophrenia: Psychodynamic to neurodynamic theories. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7. baskı, Cilt 1, Sadock BJ, Sadock WA. (Ed). Williams and Wilkins, Baltimore, 2000:1159-1169.

3. Resnik S: A Biography of Psychosis: Individuals, Groups, and Institutions. Group Psychotherapy of the Psychosis. Schermer VL, Pines M (Ed). London, Jessica Kingsley Publishers, 1999:97-126.
4. Ersevim İ: Freud ve Psikanalizin Temel İlkeleri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 1997:214-234.
5. Fenichel O: Nevrozların Psikoanalitik Teorisi. Çev: Selçuk Tuncer. Ege Üni. Matbaası, İzmir, 1974:379-411.
6. Volkan VD: Kozmik Kahkaha. İstanbul, Okuyan Us Yayın, 2003.
7. Federn P: Ego Psychology and the Psychosis. New York, Basic Books, 1953.
8. Jung CG: The psychology of dementia preacox. In: The psychogenesis of mental disease. Collected works of Carl Jung, Vol 3. London, Routledge&Kegan Paul, 1960.
9. Sullivan HS: Clinical studies in psychiatry. New York, Norton, 1956.
10. Gabbard GO: Psychoanalysis. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7. baskı, Cilt 1, Sadock BJ, Sadock WA. (Ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 2000:563-607.
11. Kohut H: The analysis of the self. Madison, International Universities Press, Inc. 1987.
12. Volkan VD: The Infantile Psychotic Self and Its Fates. New Jersey, Jason Aronson, 1995.
13. Bateson D, Jackson DD: Social factors and disorders of communication. Some varieties of pathogenic organization. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1964; 42:270-290.
14. Lidz T: Schizophrenia and the family. New York, International Universities Press, Inc. 1966.
15. Wynee LC, Singer MT: Thought disorder and family relations of schizophrenics. II. A classification of forms thinking. Arch Gen Psychiatry 1963; 9:199-206.
16. Brown GW, Birley JLT, Wing JK: Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. Br J Psychiatry 1972; 121:241-258.
17. Doane JA, Falloon IR, Goldstein MJ, Mintz J: Parental affective style and the treatment of schizophrenia. Predicting course of illness and social functioning. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:34- 42.
18. Leff J, Kuipers L, Berkowitz R, Sturgeon D: A controlled trial of social intervention in the families of schizophrenic patients: Two year follow-up. Br J Psychiatry 1985; 146:594-600.
19. Öztürk O: Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1997.
20. Tienari P, Sorry A, Lahti I, Narala M, Wahlberg K-E, Ronkko T, Pohjola J, Moring J: The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Yale J Biol Med 1985; 58:227-237.
21. Rado S: Psychoanalysis of Behavior. New York, Grune & Stratton, 1956.
22. Meehl PE. Schizotaxia revisited. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:935-944.
23. Zubin J, Spring B: Vulnerability: A new view of schizophrenia. J Abnor Psychol 1977; 86:103-126.
24. Nuechterlein K, Dawson M: A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. Schizophr Bull 1984; 10:300-312.

Bölüm 24

TANI VE DEĞERLENDİRME / SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ VE ŞİZOFRENİ TANISI

Doç. Dr. Cengiz BAŞOĞLU

Giriş

Tıbbın tüm dallar için ilgili hastalıklara ait ayırt edici özgün belirtilerin tespit edilmesi, iyi bir şekilde tanımlanması, kesin tanı koyulması, belli bir modele dayalı olarak sınıflandırılması en temel kuraldır. İyi tanımlanmamış ve sınıflandırılamamış bozukluklar üzerinde herhangi bir araştırma yapmak tutarsız ve geçersiz sonuçlara neden olur. Bu da bizi bozuklukların sıklık,yaygınlık, seyri ve sonlanışında farklı ve standardize edilmemiş bilgilere ulaştırır. Amaçlanan tedavi yöntemleri de belirlenemez. Bu amaçla insanlık tarihi boyunca ilk çağlardan günümüze kadar ruhsal durumu tanımlayıcı, sınıflandırıcı sistemler geliştirilmiş olup halen bu uğraş dinamik bir şekilde devam etmektedir. Bu bölümde günümüzde yaygın kullanılan şizofreni sınıflandırmaları ve şizofreni tanısının standardizasyonu ile ilgili çeşitli yaklaşımlar ele alınacaktır.

Şizofreni halen etiyolojisi bilinmeyen bir bozukluktur. Şizofreni farklı etiyolojik faktörlerin etkisiyle oluşan, semptomatolojisi, gidiş ve sonlanışı yönünden farklılıklar gösteren heterojen bir sendromlar topluluğu olduğu kesin olarak bilinmektedir. Şizofreni ile ilgili olarak son yıllarda yapılan araştırmalarda bir çok yeni bilgilere ulaşılmasına karşın, bu gelişmeler klinik uygulamalara henüz uygun şekilde yansıtılamamaktadır. Bu gelişmeler daha çok şizofrenin genetik özellikleri, görüntüleme ile ilgili bulguları ve şizofrenin prodramal döneme ait biyolojik belirteçlerle ilgili alanları içermektedir. Şizofreni genellikle ergenlikte ve genç erişkinlikte başlayan bir bozukluk olup, son yıllardaki genel kanı ise her yaşta görülebileceği yolundadır. Şizofreniye özgü belirtiler ortaya çıkmadan aylar veya yıllar öncesinde psikotik olmayan bazı belirtilerin olduğu bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Klinisyenlerin rütin uygulamalarında, şizofreni hastalarını geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde dikkat bozukluğu ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi pre-psikotik belirtilerin varlığı sıklıkla tespit edilmektedir. Bozukluğun ortaya çıkmadan önceki dönem belirtilerini yorumlama, belirtiler görüldüğü aktif dönemde yaşanan tanı güçlüklerini daha karmaşık hale getirmektedir. Şizofreniye ait belirtiler diğer psikiyatrik bozukluklara ait belirtilerden daha

ayırt edici olsa da şizofreniye özgü ya da şizofreni için kesin patognomonik belirtiler bulunmamaktadır. Şizofreniye özgü belirtiler hezeyanlar, halüsinasyonlar, düşünce akışındaki bozulmalar, affektif sığlaşma, istek kaybı ve alojidir. Bu belirtilerin biri veya daha fazlası affektif bozukluklarda da görülebilmektedir. Özgün belirtilerin spesifikliğinin değişkenliği, süresi ve seyri, prodromal dönem belirteçlerin erken tespit edilmesi, şizofreni ile ilgili yeni bilgilerin varlığı tanı sistemlerini değişken ve dinamik kılmaktadır.

Tarihçe

Tarihsel gelişim içinde, ruhsal rahatsızlıkların klinik görünümünü tam olarak belirleyebilmek ve bu durumu başka psikiyatrik bozukluklardan ayırt edebilmek için değişik bulgu ve belirtiler tanımlanmıştır. Morel (1860) "dementia praecox" terimini ilk olarak kullandı, Hecker (1871) hebefreniyi ve Kahlbaum (1874) katatoniyi tanımladı. Ruhsal bozukluklar ilk defa 19.yüzyılda Emil Kraepelin (1898) tarafından tıbbi bir modele dayalı olarak sınıflandırıldı. Şizofreniyi erken bunama (dementia praecox) olarak tanımladı ve hebfrenik, katotonik ve paranoid tip şeklinde üç alt tipe ayırdı. Bozukluğa özgü tipik belirtiler arasında halüsinasyonlar, etkilenme yaşantıları, dikkat, yargılama ve düşünce bozuklukları, duygulanımda sığlaşma ve katotonik belirtiler bulunmaktaydı. Etiyolojisinde, bozukluğun içsel nedenlerden kaynaklandığını belirtti. 20. yüzyılın hemen başlarında Eugen Bleuler (1908) şizofreni terimini ilk olarak kullandı. Bleuler'e göre şizofreni tek bir hastalık değildi, şizofreni grubu hastalıkları olarak tarif ettiği bozukluğun etiyolojisi ve oluşumunda farklı patolojik süreçlerin bulunduğu ortak bir dizi özelliğe sahip çok sayıda bozukluğu kapsadığı görüşünü savundu. Duygulanımda sığlaşma, uygunsuz duygulanım, ambivalans, otizm, çağrışımlarda kopukluk ve dikkat bozukluğu şizofreniye özgü belirtilerdi. Daha sonraki dönemde Karl Jasper psikotik belirtilerin daha derinden daha yüzeye doğru tabakalar veya düzeyler şeklinde organize olduğunu ve en derin düzeyin organik belirtileri temsil ettiğini ardından şizofrenik, affektif ve nörotik belirtiler ve son olarak da kişilik bozukluklarının en yüzeyde temsil edildiği fikrini yazılarında belirtti. Aynı anda farklı düzeylerin varlığında en derin düzeydeki belirtilere göre tanı belirlenmekteydi. Bu sistemin en önemli sonuçlarından biri, bir arada görülen şizofrenik ve affektif bulguların olduğu durumlarda, tanı daha derin düzeylerde oluşan şizofreni tanısına yönelmesidir. Daha sonra Kurt Schneider (1950) fiziksel hastalıklarla anomali olan durumları ayırdı. Ayrıca, hastalıkları görülebilir organik nedenlere bağlı psikotik süreçler, siklofreni ve şizofreni olmak üzere alt gruplar şeklinde sınıflama oluşturdu. Şizofreni için patognomonik olarak gördüğü ve "birinci sıra belirtiler" terimi kullandığı özgün halüsinasyon ve hezeyanlardan söz etmiştir.

Adolf Meyer, psikolojik semptomların direkt olarak hastanın geçmiş sosyal, fiziksel ve psikolojik yaşantılarından kaynaklandığı iddia etmiştir. Her bir bireye ait psikiyatrik bozukluğun o bireye özgün olduğunu (unique), bundan dolayı ne Kraepelin veya Bleuler belirttiği sınıflamaların kabul edilemeyeceğini savunmuştur. Adolf Meyer, "tüm akıl hastalıklarının çevre ile etkileşim sonucunda oluşan psikobiyolojik reaksiyonlar olduğu" teorisine dayanan sınıflamasını geliştirmiştir. II. Dünya Savaşı sonrası Freud'un geliştirdiği kişilik kuramı ve ruhsal çalışma modeli ve Meyer'in psikobiyolojik yaklaşımına dayanan toplum yönelimli ruh sağlığı hareketi, psikiyatride egemen yaklaşımlar olmuşlardır. Savaş sonrası yıllarda Amerikan psikiyatrisinde psikososyal yaklaşımın en önde sözcüsü Karl Meninger "uyum sağlamada başarısızlık hafiften (nörotik) ağıra (psikotik) değişebilir, fakat bu tablolar birbirlerinden ağır değillerdir " şeklinde görüşünü belirtmiştir. Bu kavramlara dayalı olarak sonuçta 1952 yılında 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-I)' yayınlandı. Adolf Meyer ve fikirlerinden etkilenen bir tanı sistemi olarak ortaya çıktı.1960'lı yıllarda Schneider'ın "birinci sıra belirtileri" şizofreni tanısı için Avrupa'da yaygın olarak kullanılırken, Kuzey Amerika'da Bleuler'in şizofreni kavramına dayalı tanı koyma eğilimi daha fazlaydı.1968'de A.B.D.'de çıkan DSM-II ile yeniden Kraepelin'in egemen olduğu, Avrupa psikiyatrisine kayarak "reaksiyon" terimi bırakıldı. DSM-II bir adım ileri olmak ile birlikte yeterli tanımlamalar tanı ölçütleri getirmediği için çok eksik kalıyordu. DSM II ile DSM III arasındaki en önemli fark her tanı için ayrı bir tanı ölçütü kullanılmasıdır. Daha sonra şizofreni tanımını daha nesnel hale getirmek amaçlanmış ve daha tanımlayıcı düzeyde sınırlı hezeyan ve halüsinasyonların ön planda bulunduğu DSM-III (1980) yayınlandı. Bleuler ile ilgili kavramlar genel olarak dışlandı, fakat aynı dönemlerde çeşitli araştırmacılar pozitif ve negatif belirtilerden oluşan iki farklı şizofreni alt tipi olduğu yönünde makaleler yayınladı, bu yazılar büyük bir ilgi gördü. 1987'de DSM-III-R, 1992'de Dünya Sağlık Örgütü ICD-10'nu (International Clasification of Diseases) yayınladı. Daha yalın ve negatif belirtilerinde yer aldığı DSM-IV,1994 yılında, en son olarak da 2000 yılında DSM-IV-TR yayınlandı.

ICD-10 ve DSM-IV şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tanısındaki kriterleri vermektedirler. Günümüzde en azından, bu sistemler güvenilir iletişimi hedef almış şizofreni tanımı üzerinde gelişigüzel fakat iyi açıklanmış fikir birliği olarak kabul edilebilirler. Bunlar bu günkü şizofreni anlayışımızı yansıtmaktadırlar.

Bu tanı kavramları, uluslar arası iletişim ve araştırmalardaki ihtiyacı karşılayan temel yapı taşları olarak kabul edilmelidirler. Araştırmalar sonucunda ortaya

çıkan nörobilimlerin ve genetik bilginin; varolan epidemolojik, patofizyolojik ve etyolojik bilgilerin geçerliliğinde ve değerlendirmesinde sabit bir güncellemenin (revizyon) gerekliliğini zorunlu kılmaktadır. Bu revizyon sürekli devam eden bir işlem olmalıdır. Bu sınıflandırma sistemlerinin kullandığı tanı ölçütleri, sınıflandırma sistemlerinin (DSM ve ICD) gücüne ve yürürlükte olduğu süreye bağlıdır.

Tanı kriterlerine başvurulurken kullanılan koşullar DSM-III'de gösterilmiştir. DSM-IIIR, DSM-IV ve ICD-10 ise bu koşulları hastalık olarak değil bozukluk olarak sınıflandırmıştır. ICD-10'un F20 alt bölümünde gösterilen şizofreni kuralları "hastalık" tanımından çok uzaktır. Bu kurallar Kraepelin'in bahsettiği semptomların çoğunu içerir, ancak uzun süreli bir seyri veya özel bir sonucu içermez,bir başka deyişle bir patoloji ya da sebep içermez.

DSM-IV ve ICD-10'da şizofreni bir hastalık değil bir bozukluktur. Bu da şu şekilde açıklanır: Daha büyük problemlerden kaçınmak için "disease" ve "ilness" terimlerini kullanmamayı tercih etmişlerdir. "disorder" da tam doğru tanım değildir ancak ICD-10'da, birçok vakada fonksiyonlarla etkileşimli ve distresle ilişkilendirilmiş klinik olarak tanınan semptom ve davranışları ima etmede kullanılmaktadır.

Ruhsal bozuklukları tanımlamada ve sınıflandırmada hem ülkeler içinde hem de ülkeler arasında bir dil ve tanı birliği olmadığı için yapılan araştırmaların pek de güvenilirliği olmuyordu. Amerikan psikiyatrisindeki tanımlamalar ve tanı ölçütleri ile Avrupa'daki tanımlamalar ve ölçütler arasında önemli ayrılıklar bulunmaktaydı. Şizofreni tanısı değişik sınıflandırma sistemlerinde farklı farklı verilse de özellikle ICD-10 ve DSM-IV çıktıktan sonra bu farklılıklar daha azalmıştır. ICD-10 ve DSM-IV aynı kodlama sistemini kullanmaktadır. Burada DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV ve ICD-10 daki önemli özellikleri ve şizofreni kriterlerinden ayrıntılı olarak bahsedilecek ve sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması yapılmaya çalışılacaktır.

DSM-IV'ün temel özellikleri

Her bozukluk için tanımlama, eşlik eden özellikler, başlangıç yaşı, yaygınlık, gidiş, yol açmış olduğu yetmezlik derecesi, komplikasyonları, oluş nedenleri, ayırıcı tanı ve tanı ölçütleri sırasıyla özetlenerek verilmiştir. Hastalıklar hakkında yalnız tanı koymak için değil, yukarıda sıralanan özellikler için de kısa bilgi veren büyük bir kılavuz niteliği taşır.

Hastaların değişik özelliklerini, hastalıklarını, uyum düzeylerini belli bir tanı dizgesi içinde belirtebilmek için DSM-III çok-eksenli (multi-axial) tanı yöntemini getirmiştir. Buna göre her hastaya beş eksen üzerinden tanı konmaktadır.DSM-III ve DSM-III-R Amerikan psikiyatrisinde olduğu kadar, bütün dünyada büyük ilgi görmüş ve genel ruh hekimliği uygulamasını çok etkilemiştir.

Daha önceki DSM'ler gibi DSM-IV de tanımlayıcı bir sistemdir ve 1992'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan ICD-10 ile kod ve terimler açısından tümüyle uyumludur. DSM-IV'te yer alan bütün kategoriler ICD-10'da da bulunmaktadır. Ancak ICD-10'daki tüm kategoriler DSM-IV'te yer almamaktadır. 1994'de yayınlanan DSM-IV'e olan gereksinim, yoğun bilimsel çalışmalarda elde edilen yeni bilgiler ve 12 yeni kategorinin sınıflama gereksiniminden doğmuştur.

DSM-IV sınıflamada hastalıkların nedeninden değil bulguların tanımlamasından yararlanır. Hastalık tanımları klinik özelliklerin tanımlanması ile yapılır. Her ruhsal hastalık için özgül tanı kriterleri vardır. Bu kriterler tanı konması için var olması gereken özellikler listesinden oluşur. DSM-IV aynı zamanda özgül yaş, kültür, cins, prevalans, insidans, risk, gidiş, komplikasyonlar, predispozan faktörler, aile örüntüsü ve ayırıcı tanı ile ilişkili olarak da her hastalığı sistematik biçimde tanımlamıştır. Laboratuvar bulguları, fizik muayene belirti ve bulguları gerekli oldukları yerlerde ayrıca belirtilmiştir. Hastanın klinik görünümü ve öyküsü bir klinik tanıyı tam olarak karşılamıyorsa atipik, rezidüel veya başka türlü adlandırılamayan olarak belirtilebilir. DSM-IV hastayı birçok değişken ve beş eksen (axis) bağlamında değerlendirir. Eksen I ve II, 17 kategori ve 300'den fazla spesifik hastalıktan oluşur. Birçok hasta her iki gruptan aynı anda tanı alabilir.

Eksen I: Klinik hastalıklar ve klinik ilginin odağı olabilecek diğer durumları içerir.
Eksen II: Kişilik bozukluklarını ve zeka geriliklerini içerir.
Eksen III: Ruhsal hastalıklara ek olarak bulunan fiziksel hastalık veya genel tıbbi durumu kodlar. Bu fiziksel hastalık ruhsal bozukluğun nedeni veya sonucu olabilir ya da ruhsal rahatsızlıkla hiçbir bağlantısı olmayabilir. Eğer tıbbi durum, ruhsal hastalığın nedeni ise genel tıbbi durumdan kaynaklanan tıbbi bozukluk olarak eksen I'de ve ayrıca genel tıbbi durumun varlığı da söz konusu olduğunda eksen III'de de kodlama yapılır.
Eksen IV: Şimdiki hastalığın gelişimine katkıda bulunan veya semptomları alevlendiren psikososyal ve çevresel sorunlar belirtilir

Eksen V: Hastalıktan önceki dönemdeki işlevselliğin global olarak değerlendirilmesini içerir. Sosyal, mesleki ve ruhsal işlevsellik değerlendirilerek hastalık öncesi uyum düzeyi belirlenir.

DSM-IV Şizofreni tanı kriterleri ve DSM-III-R'den farklılıkları

Organik ruhsal bozukluklar terimi yanlış anlamlar içermesi nedeni ile bırakılmıştır. Psikiyatrik değerlendirme ve tanı üzerine kültür ve etnik kökenin etkilerini gösteren bir ek yapılmıştır. DSM-IV ruhsal hastalıkları kategori olarak sınıflandırmıştır. Bu kategorilerin isimlendirilmesinde günlük yaşamdaki geleneksel düzenleme ve bilgi aktarma yöntemlerinden yararlanılmıştır. Sınıflandırmadaki bu kategorik yaklaşım sınır ve atipik olgular ne kadar az ise veya sınıflar arasında net sınırlar ne kadar belirgin ise o kadar kullanışlıdır. Ancak DSM-IV'te her ruhsal bozukluk kategorisinde tam bir sınır ayrımı yoktur. Ayrıca aynı ruhsal rahatsızlığa sahip bireylerin aynı klinik tabloyu gösterdikleri söylenemez. Bu yüzden klinisyen sınır ve atipik olguların tanısının zor olabileceğini göz önünde tutmalıdır. Klinik görünümdeki heterojenitenin bir başka nedeni de tanı için gereken birçok maddeden bir kısmının tanı koymak için yeterli olmasıdır.

DSM-IV Şizofreni kriterleri ve DSM III-R ile karşılaştırması:

DSM-III-R'de aktif devrede karakteristik psikotik semptomların en az bir hafta süreyle bulunması yeterli idi. ICD-10 ve DSM-IV öneri kitabında ise bu süre bir aya çıkarılmıştır. DSM-IV, ICD-10'la uyumlu olabilmek yalancı pozitif sonuçları önleyebilmek için, aktif semptomların en az bir ay süre ile bulunmasını önermiştir.

DSM IV'te aktif evre ölçütleri (A ölçütleri) hazırlanmıştır. DSM-III-R'de negatif semptomlara verilen önem yetersizdir. DSM IV öneri kitabında ise hem pozitif semptomlar hemde negatif semptomlar tanımlanmıştır.

A. Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması
(1) hezeyanlar
(2) hallüsinasyonlar
(3) dezorganize (karmakarışık) konuşma (örn.çağrışımlarda dağınıklık-sık sık konu dışı sapmalar gösterme- ya da enkoherans)
(4) ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış

(5) negatif semptomlar, yani affektif donukluk(tekdüzelik), aloji (konuşmamazlık), ya da avolisyon

Not:Hezeyanlar bizar ise ya da hallüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir.

B kriteri İşlevsellikte bozulma "bozukluğun başlamasından sonra anlamlı bir zaman diliminde iş, kişiler arası ilişkiler, veya kendine bakım gibi ana işlev alanlarından bir veya daha fazlasında başlangıçtan önce ulaşılan düzeyin belirgin olarak altındadır."şeklinde tanımlanmıştır.

C kriterinde ise prodromal ve rezidüel evreler belirtilmiştir. Şizofreni için gerekli olan minimum süre yine altı ay olarak kalmıştır. Bu altı aylık süre en az bir ay süreyle A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal veya rezidüel dönemleri kapsayabilir. Belirtiler prodromal veya rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle veya A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif şekilleriyle kendini gösterebilir.

D ve E kriterlerinde ise şizoafektif bozukluk, duygu durumu bozukluğu ve genel tıbbi durum/madde kullanımına bağlı dışlayıcı özellikler belirtilmiştir.
F kriteri yaygın gelişimsel bozukluk varlığında en az bir aylık sürede belirgin hezeyan ve halüsinasyonlar varsa şizofreni ek tanısını konabilir.

DSM IV gidiş belirleyicileri

Aktif evre semptomlarının ilk başlangıcından en az bir yıl sonra bu belirleyiciler uygulanabilir.
1. Epizotlar arasında rezidüel semptomlar gösteren epizodik
2. Epizotlar arasında rezidüel semptomlar olmaksızın epizodik
3. Sürekli(psikotik semptomlarda remisyon yoktur)
4. Geçirilmiş tek epizot, kısmi remisyonda
5. Geçirilmiş tek epizot,tam remisyonda
6. Diğer ya da belirlenmemiş bir örüntü

ICD-10'un temel özellikleri

ICD-10 ruhsal bozuklukları F00'dan F99'a kadar uzanan kategorilere ayırarak düzenli bir kodlama yöntemi getirmektedir. ICD-10'da her bir bozukluk için;

1. Tanı ölçütlerini de içeren bir tanı kılavuzu
2. Bu tanının içerdiği ve içermediği benzer bozukluklar
3. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bozukluklar
4. Tanıların alt grupları

verilmektedir. Bu da hastalıkları tanıtan ayrıntılı bir el kitabı sayılabilir. DSM-IV dizgesinden temel farkları: a) çok-eksenli olmayışı, b) belirti sayıları ile sınırlanan katı tanı ölçütlerine fazla bağlı olmayışı, c) içinde başlangıç yaşı, yaygınlık, gidiş, yol açtığı yetmezlik derecesi, komplikasyonları, oluş nedenleri gibi hastalık özelliklerini tanımlayan ayrı başlıkların bulunmayışıdır.

ICD-10 Şizofreni Tanı Kriterleri

Paranoid, hebefrinik, katatonik ve ayrışmamış şizofreni için ortak tanı kriterleri. G.1. Aşağıda (1) numara altında sıralanmış semptom ve belirtilerden en az birisinin ya da (2) numara altında sıralanmış semptom ve belirtilerden en az ikisinin en az bir ay boyunca devam etmiş olan psikoz atağında zamanın çoğunda görülmüş olması.

(1) Aşağıdakilerden en az birisi
a) Düşüncenin yankılanması, sokulması veya çekilmesi ya da düşüncenin yayınlanması,
b) Kontrol edilme, etkilenme veya edilgenlik hezeyanları (beden hareketlerini,özel düşünceleri,eylemleri etkileyen veya duyuları etkileyen) ayrıca hezeyanlı algılama,
c) Hastanın davranışına kumanda eden veya hasta hakkında kendi aralarında tartışan işitsel hallusinasyonlar veya vücudun bazı kısımlarından gelen başka tipte hallusinavatuar sesler,.
d) Olması tamamen olanak dışı (örneğin havayı kontrol etmek veya başka dünyalardan gelenlerle ilişki içinde olmak gibi) ve kültüre uygunsuz nitelikte devamlı hezeyanlar.

(2) Veya aşağıdakilerden en az ikisi.
e) Herhangi bir afektif içeriği olmayan hezeyanlarla (geçici ya da yarı şekilli), veya sürekli aşırı değerlilik fikirleriyle birlikte giden, en az bir ay süreyle her gün görülen herhangi bir modalitedeki (işitsel, görsel, dokunsal v.b) devamlı hallüsinasyonla,
f) Neolojizm; ilgisiz yada enkoheran bir konuşmaya neden olan düşüncenin devamlılığındaki kopuşlar,.
g) Balmumu yumuşaklığı, negativizm, mutizm, postür alma (posturing), stupor, galeyan hali (excitement) ve balmumu yumuşaklığı (waxy flexibility) ile giden katatonik davranış,

h) Apati, konuşma fakirliği, emosyonel cevaplarda uygunsuzluk veya körelme (nöroleptik tedavisine veya depresyona bağlı değildir.) gibi "negatif" belirtiler.

G2. En sık kullanılan dışlama kriteri: Eğer hasta manik epizod (F 30) veya depresif epizod (F 32) kriterlerini karşılarsa yukarıdaki 61.1 ve 61.2 kriterlerinin mizaç bozukluğu gelişmeden daha önce bulunması gerekir.
G3. Bozukluk; organik beyin hastalığına (F0'da bahsedilen şekilde), alkol veya ilaç entoksikasyon, bağımlılık ya da yoksunluğuna bağlı değildir.

Şizofreni tanısı için yukarıdaki a,b,c,d şıklarında belirtilerden en az birisinin bulunması, eğer belirtiler çok açık değil ise en az ikisinin bulunması veya e,f,g,h gruplarındaki belirtilerden en az ikisinin bulunması ve bunların en az bir ay veya daha uzun süre zamanın büyük kısmında sürmesi gereklidir.

Tartışma: Bu anormal nitelikteki subjektif yaşantı ve davranışların tespitini yaparken, kültürel ve alt-kültürel etkiler, ya da zekanın normalden daha düşük seviyelerde bulunması nedeni ile ifade ve davranışın etkilenip değişmesine bağlı ortaya çıkabilecek yanlış pozitif değerlendirmelerden sakınmak gerekir.

Özellikle araştırma yönünden şizofrenik bozukluğun gidişindeki bazı özel paternlerin, 5. bir karakter kullanarak belirlenmesi arzu edilir. Gidiş en azından bir yıllık bir gözlem süresi aradan geçmeden kodlanmamalıdır.

ICD 10 Gidiş belirleyicileri

F20x0 Sürekli (gözlem süresi boyunca psikotik semptomlarda remisyon yoktur.)
F20x1 Psikotik atakların arasındaki intervallerde negatif semptomların ilerleyici tarzda gelişmesi ile karakterize epizodik, ilerleyici yıkım
F20x2 Psikotik ataklarla giden, değişmeyen yıkım
F20x3 Psikotik atakların arasında hemen hemen ya da tam bir remisyonun bulunmasıyla karakterize epizodik
F20x4 Tam olmayan (inkomplet) remisyon
F20x5 Tam yada hemen hemen tam bir remisyon
F20x8 Diğer gidiş paternleri
F20x9 Gidiş belirsiz, gözlem süresi çok kısa (Bir yıldan az)

DSM IV ve ICD-10 tanı sistemlerine göre Şizofreni

ICD-10 ve DSM-IV en yaygın kullanılan major tanı sistemleridir. Her iki tanı sisteminde de aynı kodlama sistemini kullanmaktadır.

Şizofreni için major diagnostik kriterler karşılaştırması

	DSM IV	ICD 10
Karakteristik semptomlar Bir ay içinde bir yada daha fazla semptom	1.Bizar hezeyanlar 2.Karşılıklı yorum yapan ses veya sesler	1.Düşüncenin yankılanması, sokulması veya çekilmesi ya da düşüncenin yayınlanması 2. Kontrol edilme hezeyanları 3. Hallusinavatuar sesler 4. Devamlı hezeyanlar
Veya iki yada daha fazla	1.Hezeyanlar 2.Hallüsinasyonlar 3.Dezorganize konuşma 4.İleri derecede dezorganize yada katatonik davranış 5. Negatif semptomlar	1.Devamlı hallüsinasyonlar 2.Düşüncenin devamlılığındaki kopmalar 3.Katatoni 4. Negatif semptomlar
Süre	En az bir ay süreyle yukarıdaki belirtileri karşılaması ve altı ay süreyle sosyal/işlevsellikte bozulma	Bir ay
Dışlama kriterleri	Şizoaffektif bozukluk veya kısa duygudurumu bozulması Direkt olarak ilaç kötüye kullanımı/ tıbbi amaçlı kullanımı veya genel tıbbi duruma bağlı olma	Yoğun depresif/manik epizod veya şizoaffektif bozukluk Bilinen beyin hastalığı; ilaç intoksikasyonu/kesilmesine bağlı

Şizofreni tanısı için her iki sistem DSM-IV ve ICD-10 belirtilerin tanımlanması, süresi ve ayırıcı tanı için kriterleri içermektedir. DSM IV'de ICD-10'dan farklı olarak sosyal işlevsellik bozulma ile ilgili kriterlerde bulunmaktadır. ICD-10'da genel bir kural olarak sosyal işlevsellik bozulma tanı ölçütü olarak kullanılmamıştır. Fakat sosyal, okul veya iş yaşantısında belirgin işlevsellik kaybı oluşturan ve aktif psikotik belirtiler olmaksızın rezidüel şizofreninin 'negatif' belirtilerinin sinsi ve ilerleyici bir biçimde gelişmesiyle oluşan basit tip şizofreni bunun dışında tutulmuştur. Şizofreni rahatsızlığının başlangıcından beri geçen sürenin belirgin bir kısmında, varolan sosyal işlevlerde bozulma veya meslek yaşantısında işlev bozukluğu oluşur. İşlev bozukluğu iş hayatı, kişilerle ilişkiler veya kişisel bakımı gibi temel alanlardan birinde olabilir.

DSM-IV'de şizofreniye ait beş belirti grubundan en az ikisinin bulunması gerekmektedir. Dip notta hezeyanlar bizar ise veya hallüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha

fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa (ilk sıra belirtileri) A Tanı ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterli olduğu belirtilmektedir.

Bazı yazarlar göre günümüzde konulan psikiyatrik tanılar, tıbbın diğer alanlarındaki verilen kararlar kadar güvenilirdir. Bununla birlikte güvenirliğin yüksek olması geçerliliğin yüksek olması anlamına gelmemektedir. Bazı yazarlar DSM-IV şizofreni tanı ölçütlerini eleştirerek tartışmaya açmıştır. Beş grup belirtilere eşit ağırlık verilmektedir ve teorik olarak en az 26 değişik kombinasyon oluşmaktadır. Bu kombinasyonların bazıları duygudurumu ve şizoaffektif bozukluk gibi diğer sendromlarda da görülebilir ve bu tanılar şizofreni tanısı için dışlanmak zorundadır. Dezorganize davranışı ve alojisi olan bir kombinasyon ve sosyal sapmaları olan bazı olgular ayırıcı tanıda ve tanı konmasında problem oluşturabilir. Bazı belirtiler kategorik (şiddet eşiği belirleyicisiz) olmaktan daha çok boyutsal değerlendirilmelidir. Eğer hezeyanların açık bir şekilde akla yatkın olmadığı veya anlaşılmaz olduğu, normal hayat deneyimlerinden kaynaklanmadığı düşünüldüğünde bizar hezeyan zannedilebilir. Ölçütlerde kriterlerin klinik olarak görünümleri hangi eşik değerin üzerinde belirti olarak değerlendirilmesi gerektiği konusunda kesin bir açıklama yapılmamaktadır ve bir sanrının bizar olup olmadığı konusundaki güvenirlilik düşüktür. Bu eleştirilerin çoğu ICD-10 şizofreni tanı ölçütlerine de yöneltilmektedir.

DSM-IV ve ICD-10 arasında tanı konması için gerekli süre açısından farklılık vardır. Şizofreni tanısı için ICD-10 da, tanı ölçütlerinden ilk dört grup belirtilerden herhangi birinde yer alan bir belirtinin veya son dört grubun en az ikisinde yer alan belirtilerin bir ay veya daha uzun bir süre çoğu zaman, belirgin olarak bulunması gerekmekte ve bu şizofreni tanısı konulması için yeterli görülmektedir. ICD-10 bir aylık süreyi yeterli görürken şizofrenin tanısı için daha uzun süre gerekli olduğu kavramına karşı çıkmaktadır. DSM-IV ise belirtilerin en az altı ay devam etmesini gerekli görmektedir. Bu altı aylık dönemde, sadece negatif belirtiler (affektif donukluk, aloji, avolisyon) veya daha hafif belirtilerin olduğu dönemler bulunabilir ve tanı kriterleri arasında belirtilen ve bir ay süren karakteristik belirtilerden önce veya sonra çıkmasına göre, prodrom veya rezidüel olarak adlandırılır. Karakteristik psikotik belirtiler ortaya çıkmadan önce genellikle birkaç yıl boyunca, psikotik olmayan belirtilerin varlığına kesin olarak bakılmaktadır. Fakat şizofreniye özgü ve şizofreni için kesin herhangi bir prodrom veya rezidüel bir belirteç olmadığından prodromal döneme ait belirteç veya rezidüel bulguların tanı kriterleri arasında yer alması konusunda çelişkiler sürmektedir

Altı aydan kısa süren, ICD-10'a göre şizofreni olarak sınıflandırılan olguların

çoğu DSM-IV'te şizofreniform bozukluk olarak sınıflandırılmaktadır. ICD-10 akut başlangıçlı ve bir aydan az süren şizofreni belirtilerine uyan durumlarda şizofreni benzeri akut psikotik bozukluk (ICD-10 F23.2) tanısı önermekte. Tipik şizofrenik karakterli olarak kendini gösteren bir bozukluk veya bir başka psikotik nitelikte başlayan bir bozukluk eğer bir günden fazla ve bir aydan da kısa sürüyorsa DSM-IV' te kısa (brief) psikotik bozukluk olarak tanımlanmaktadır

DSM IV ve ICD-10 tanı sistemlerine göre Şizofreni alt tipleri

DSM-IV	ICD-10
Paranoid Şizofreni Bir veya birden fazla hezeyan ilave olarak sıklıkla işitme halüsinasyonları, fakat dezorganize konuşma, dezorganize veya katotonik davranış, negatif belirtiler yoktur.	**Paranoid Şizofreni** Hezeyanlar,işitme halüsinasyonları ve diğer halüsinasyon şekilleri eşlik eder. Daha az olarak "çarpıcı olmayan" düzeyde duygulanımda küntleşme, irade zayıflığı ve konuşma bozukluğu.
Dezorganize Şizofreni Dezorganize konuşma ve davranış, düzleşmiş veya uygunsuz duygulanım belirgindir. Katatonik tip ölçütleri karşılanmaz.	**Hebefrenik Şizofreni** Duygulanımda, düşünce içeriğinde değişikliklerin belirgin olduğu; düşünce dağınıklığının, tutarsız ve amaçsız konuşmaların, dağınık ve hızlı gelip giden hezeyan ve halüsinasyonların olduğu genellikle adölesan ve genç erişkinler görülen bir şizofreni tipidir.
Katatonik Şizofreni Katalepsi (balmumu sertliği) veya stupor , aşırı motor aktivite, aşırı negativizm veya mutizm, garip/olağandışı istemli hareketler (postür alma),ekolali veya ekopraksi bu beş belirtiden en az iki belirtinin klinik görünüme egemen olması.	**Katatonik Şizofreni** Stupor, eksitasyon, garip/olağandışı istemli hareketler (postür alma), negativizm, rijidite, balmumu sertliği, otomatik boyun eğiş/ perseverasyon belirtilerinden en az biri klinik görünüme hakim olması gerekir.
Farklılaşmamış Şizofreni Şizofreni tanı ölçütlerini karşılar fakat yukarıdaki tiplerin tanı ölçütlerini hiçbirini karşılamaz.	**Ayrışmamış Şizofreni** Şizofreni tanı ölçütlerini karşılar fakat yukarıdaki tiplerin tanı ölçütlerini hiçbirini karşılamaz. Bunlara ek olarak rezidüel tip ölçütlerini de karşılamaz.
Rezidüel Şizofreni Belirgin sanrılar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma, ve ileri derecede dezorganize veya katatonik davranış yoktur. Negatif belirtilerin veya A tanı ölçütlerindeki iki yada daha fazla belirtinin hafif biçimin varlığı ile bu bozukluğun devam ettiğine ait kanıtlar vardır.	**Rezidüel Şizofreni** Belirgin negatif belirtiler varlığı ve bunları en az bir yıl sürmesi. Geçmişte şizofreni için tanı ölçütlerine uyan en az bir psikotik dönemin kesin varlığı.
	Post-şizofrenik Depresyon Son bir yıl içinde şizofreni tanısı almış olma, şizofreniye ait bazı belirtilerin sürmesi ve;belirgin ve rahatsız edici depresif belirtilerin en az iki haftadır varlığı.
	Basit Şizofreni Önceden hezeyan,halüsinasyon ve diğer belirtilerin bulunduğu bir psikotik dönem olmaksızın rezidüel şizofreninin tipik negatif belirtilerinin sinsi ve ilerleyici bir biçimde gelişir.
	Başka Şizofreni
	Belirlenmemiş Şizofreni

*New Oxford Textbook of Psychiatry (2000) değiştirilerek alınmıştır.

Şizofreni ile ilgili bozukluklar

ICD-10 ve DSM-IV arasındaki farkı kapamak ve her iki tanı sistemini birbirine yakınlaştırmak için girişimler yapılmasına rağmen, hala şizofreni tanım,süre ve alt tiplerine ve şizofreni ile sınıflandırılan çeşitli diğer rahatsızlığın nomeklatürine ilişkin farklılıklar vardır. ICD-10 sınıflaması; akut ve geçici psikotik bozukluk, şizotipal bozukluk, inatçı sanrısal bozukluk, etkilenme ile oluşan (induced) sanrısal bozukluk ve şizofreni olmak üzere farklılıklar içermektedir.

ICD-10'daki akut ve transient psikotik rahatsızlık kategorisi şeklindeki tanımlama; DSM-IV' teki kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozuklukla örtüşmektedir.

DSM-IV göre şizoaffektif bozukluk tanısı; kesintisiz süre giden bir hastalık dönemi sırasında kimi zaman, şizofreni için A tanı ölçütünü karşılayan semptomlarla eş zamanlı olarak ya bir majör depresif epizod, ya bir manik epizod yada mikst epizod olması. Bozukluğun aynı dönemi sırasında, belirgin duygudurum semptomlarının olmadığı en az iki hafta boyunca hezeyanlar ve halüsinasyonlar olması. Bir duygudurumu epizodu için tanı ölçütlerini karşılayan semptomlar, bozukluğun aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin önemli bir kesiminde bulunması gerekmektedir. ICD-10'a göre şizoaffektif bozukluk; aynı nöbet içinde affektif ve şizofrenik belirtilerin aynı zamanda ya da en azından birkaç gün ara ile birlikte bulunduğu ve nöbetlerle gelen bir bozukluk olarak görülmektedir. ICD-10'a şizoaffektif tanısı ancak aynı nöbet içinde hem kesin şizofreni, hem kesin duygudurumu belirtilerinin aynı zamanda birlikte, ya da birkaç gün ara ile ortaya çıktığı durumlarda konulabilir, bozukluk belirtileri ne şizofreni, ne depresyon, ne de mani tanı ölçütlerine uymalıdır. Her iki sınıflandırma sisteminde de bozukluk manik/bipolar ve depresif tip olarak alt tiplere ayrılmaktadır.

Psikiyatri nozolojisinde şizoaffektif bozukluk ve akut ve geçici psikotik bozukluk çok özel grupturlar. En önemli soru major psikotik bozukluk grupları olan şizofreni ve duygudurumu bozuklukları ile ilişkileridir. Bu bozukluklar şizofreni veya affektif bozuklukların alt grupları mı? dır. Bunlar ayrı kavramlar mı? dır. Bu kavram yaklaşık 100 yıldır tartışılmaktadır. Akut ve geçici psikotik bozukluk (ICD-10 F23) kavramı, ülkelere göre değişmektedir; Alman ekolüne göre 'sikloid psikoz', Fransız ekolüne göre 'bouffée délirante', İskandinavya'da 'psikojenik psikoz', Japonya 'da 'atipik psikoz' ve ABD'de 'kısa psikotik bozukluk' terimleri kullanılmaktadır. Bu kadar değişik adlandırmalar olsa da, bu bozukluğu şizoaffektif bozukluktan ayırmada çok fazla güçlükler yaşanmaktadır.

Mental bozuklukların sınıflandırmasında en önemli nokta şizofreninin tipik kriterlerinin veya major affektif bozuklukların tipik kriterlerinin tam karşılanmadığı durumlardır. Psikiyatrik tanıların standardizasyonu ve globalleşmesinden sonra hala ICD ve DSM tanı sistemlerinde 'atipik' bozukluklar tam açıklığa kavuşturulmamıştır. Şizofreni ve 'affektif psikotik bozukluk'lardan farklı semptomatolojiye ve prognoza sahip, klinik ve epidemiyolojik verilerle desteklenen bir grup psikoz varlığından bahsedilmektedir. 'Atipik' psikoz tüm psikozların % 10'unu oluşturmasına rağmen etiyolojisi, fizyopatolojisi ve nöropatolojisi yeterli bir düzeyde anlaşılamamıştır. Yukarıda belirtildiği gibi bu durum değişik ekollerde farklı isimlerle tanımlanmıştır. Hem ICD hem de DSM tanı sistemlerinin her yeni baskılarında bu kavramlar değişmektedir. Halen, yalnızca akut ve geçici psikotik bozukluk (ICD-10) veya kısa psikotik bozukluk (DSM-IV) değil aynı zamanda şizoaffektif bozuklukta 'atipik' pozisyonunda uğraşılan konulardan biridir. Bazı araştırmacılar akut ve geçici psikotik bozukluk ve özellikle bazı alt gruplarındaki polimorfik semptomatolojiyinin şizoaffektif bozukluktan gerçekten ayırt edilemeyeceğini ileri sürmektedir. Bunun aksine her iki bozukluğun çok zengin psikotik belirtilere sahip olmasına rağmen, bu ayrımın yapılabileceğini gösteren farklılıklar bulunduğu ileri sürülmektedir. Akut ve geçici psikotik bozukluk semptomlarının bipolar şizoaffektif bozukluktan daha dramatik olduğu, akut ve geçici psikotik bozukluklu hastaların; hezeyan konularında hızlı değişim, epizod esnasında duygulanımda hızlı değişim ve daha sık anksiyete yaşantısına sahip olduğu belirtilmektedir. Ayrıca akut ve geçici psikotik bozukluk olan hastalar bipolar şizoaffektif bozukluğu olanlara göre; daha çok kadın,ileri yaş hastalardır, tüm semptomlar çok hızlı gelişir ve süresi kısadır, daha akut bir ortaya çıkış vardır, öncesinde daha sık stresli hayat olayları vardır ve uzun dönemde prognoz daha iyidir. Bu farklılıklardan dolayı farklı nozolojik kavramlar olduğunu savunanlar vardır.

ICD-10 şizotipal bozukluğu, psikotik bozukluklarla ilgili olarak birinci eksen tanısı olarak görmektedir. Bu durum DSM IV göre şizotipal kişilik bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Şizotipal bozukluk ICD-10'da Şizofreni ve diğer psikotik rahatsızlar bölümünde sınıflandırılmıştır. Çünkü bu bozuklukta, delüzyon ve hallüsinasyonlar dışında şizofrenideki bazı özelliklerin varolduğu düşünülmektedir. Ayrıca şizofreni tanısı alan hastaların birinci derece akrabalarında şizotipal bozukluğun sık görüldüğü, şizotipal bozukluk tanısı alan bireylerin birinci derece akrabalarında şizofreni sıklığının yüksek oranda bulunması genetik yönden bir geçiş olduğunu ve şizotipal bozukluğun şizofreni ile ilişkili olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Şizofreni kriterlerinin hepsini karşılamadan, üçten fazla özelliğini göstermesi tanı için

yeterlidir. Buna karşın, DSM-IV, şizoid ve paranoid gibi A tipi kişilik kümesi içinde sınıflandırmaktadır.

ICD-10'da ki inatçı sanrısal bozukluk ve DSM-IV' teki sanrısal bozukluk benzer tanı kriterlerine sahiptir. Farkları ise, bozukluğun tanısındaki gereken hastalık süresidir. ICD-10' da aylar geçmesi beklenirken, DSM-IV'te ise 1 ay süre yeterlidir. Her iki sınıflamada bu süreyi non-bizarre dirençli delüzyon veya ilişkili delüzyonlar dizisi olarak tanımlamaktadır. DSM-IV, bunlara ek olarak, koşulun yedi alt tipini tanımlamaktadır. Bu bozukluk, tahmini olarak pataloji öncesi (premorbid) fonksiyon seviyesine dönüşle ilişkilidir ve bilinen stres faktörleriyle bağlantılı görülebilir de görülmeyebilirde. Bu durum ICD-10'da şizofreni özelliklerini taşıyan ve non-bizarre delüzyonları olan akut ve transient psikoz olarak sınıflandırılmıştır. DSM-IV bu durumu bir aydan sonra sanrısal bozukluk olarak sınıflandırmakta iken ICD-10, ancak 3 ay sonra inatçı sanrısal bozukluk olarak sınıflandırmaktadır.

Etkilenme ile oluşan (induced) sanrısal bozukluk ve ICD-10 da nadir rastlanan bir rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır. Bu rahatsızlıkta iki ya da daha fazla kişi aynı delüzyon veya aynı delüzyonal sistemi paylaşmaktadır. Birbirlerini bu inançlarında desteklemekte ve alışık olunmayan tarzda bir yakın ilişki içindedirler. Dominant olan kişi rahatsızlığa ilk olarak yakalanmakta ve delüzyonunu daha sonra pasif olan kişiye aktarmaktadır. DSM-IV'te bu hastalığın teşhis kriterleri aynıdır,ancak bozukluk paylaşılmış psikotik bozukluk olarak tanımlanmaktadır.

Bir diğer büyük fark madde kullanımına ve genel medikal kullanımına ikincil olan psikoz rahatsızlık sınıflamasındadır. Bu bozukluk DSM-IV'te şizofreni ile ICD-10'da ise psikoaktif madde kullanımı ve organik beyin bozukluğuna bağlı (F00-F09) bozukluk olarak tanımlanmaktadır. ICD-10'da; şizofreniye sebep olanlar madde kullanımı veya organik beyin hastalığı ise şizofreni tanısı için dışlanır. Daha önce de belirtildiği gibi, ICD-10'a göre organik beyin hastalığı veya madde kullanımından kaynaklanan şizofreni semptomlarına benzer belirtiler varsa, bunlar şizofreni değil organik beyin bozukluğu veya madde kullanımı bozuklukları altında sınıflandırılmalıdırlar.

ICD-10, şizofreni tanısı için sosyal ve mesleki fonksiyondaki bozukluğu daha öncede belirtildiği gibi bir istisna durum dışında kabul etmez, sebep olarak ta bu kriterin farklı kültürler arasında eşitlenememesini gösterir. Oysa ki bu sosyal ve meslek fonksiyon bozukluğu DSM-IV' de gerekli bir tanı kriteridir.

Şizofreni İçin Diğer Sınıflama Yaklaşımları

Tip I ve Tip II Şizofreni Ayrımı

Sınıflandırma sistemleri her ne kadar gelişmiş olsa da Kraepelin ve Bleuler gibi Schneider'in belirtileri sınıflandırmadaki yaklaşımları ileri derecede etkilemiştir ve bu tanımlamalar altta yatan patolojiye göre yapılmadığı için klinik anlamının değerlendirilmesine fazla katkıları olmamıştır. Crow, bu noktayı da dikkate alarak şizofreni için farklı bir sınıflandırma önermiştir:

1.Tip 1 (pozitif) şizofreni
2. Tip 2 (negatif) şizofreni

Tip 1 (pozitif) şizofreni olgularında, halüsinasyon, hezeyan ve düşünce bozukluğu belirtileri baskındır. Akut başlangıçlı, antipsikotiklere iyi yanıt veren, bilişsel bozuklukların bulunmadığı ve beyinde biyokimyasal düzensizliklerle (olasılıkla DA2 dopamin reseptörlerinde artış) ilgili durumlar söz konusudur. Tip 2 (negatif) şizofreni olgularında ise duygulanımda küntlük, düşünce ve konuşma fakirliği, enerji azlığı gibi negatif belirtilerle kronik bir gidiş vardır. Ayrıca, antipsikotiklere zayıf yanıt, bilişsel işlev bozuklukları ve beyinde yapısal değişiklikler bulunmaktadır.

Tip 1 ve Tip 2 şizofreni ayırımı sonucu gündeme gelen pozitif ve negatif belirtili şizofreni kavramları hastalığın daha homojen alt gruplara ayrılmasını sağlamıştır. Ayrıca, bu gruplara ilişkin etyoloji, gidiş ve tedavi seçenekleri için de modeller sunmuştur. Ancak, Crow pozitif ve negatif belirtilerin ölçülmesinde açık bir yöntem bildirmemiştir.

Crow'dan sonra şizofrenide pozitif ve negatif belirtilere dayalı iki sendrom kuramına ilişkin bir başka yaklaşım Andreasen ve Olsen'in yaklaşımı olmuştur. Andreasen ve ark., şizofreni hastalarını "pozitif", "negatif" ve "karma" gruplar olmak üzere üç gruba ayırmışlardır. Pozitif ve negatif belirtiler arasında negatif bir ilişki saptayan Andreasen ve Olsen, bu belirtilerin şizofrenide aynı sürecin zıt uçları olduğunu ileri sürmüşlerdir. Andreasen ve Olsen, kendi çalışmaları doğrultusunda negatif belirtileri baskın olguların diğerlerine göre eğitim düzeylerinin düşük, hastalık öncesi uyumlarının daha kötü, bilişsel muayenelerde performanslarının daha zayıf olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, bu hastaların ventrikül/beyin oranlarının daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir. Andreasen'in yaklaşımına yönelik en temel eleştiri kesitsel bir değerlendirmeyle ya da negatif/pozitif belirtilerle sendrom düzeyinde bir ayrım yapılamayacağı, özellikle de böyle bir çabanın etyolojik bir açıklamaya olanak sağlayamayacağı şeklinde olmuştur.

Liddle ve ark., elde edilen belirtileri üç farklı sendroma ayırmışlardır. Bu ayrıma göre:
1. Psikomotor yoksulluk; konuşma yoksulluğu, duygulanım küntlüğü, hareketlerde azalmayı,
2. Dezorganizasyon; sadece düşüncede bozukluk ve uygunsuz duygulanımı,
3. Gerçeği değerlendirme bozukluğu; hezeyan ve halüsinasyonları içermektedir.
Liddle ve ark., bu üç ayrı belirti kümesinin farklı sendromları tanımladığını, sendromların birlikte de bulunabileceğini, bu durumun birbiriyle bağlantılı üç ayrı nöropatolojik süreci gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, bu üç sendromun tek bir beyin bölgesiyle ilişkili olmadığına ve dağınık nöronal ağları içerdiğine dikkat çekmişlerdir. Bunların şizofreninin alt tipleri olmadığına, yalnızca farklı patolojik süreçleri gösterdiklerine işaret etmişlerdir.

Bütün deneysel çalışmalara ve kavramsal açıklamalara karşın, şizofreniye özgü bir fizyopatolojik sürecin bulunamaması, klinikte türdeş olmayan olgulara karşılık gelen farklı süreçleri akla getirmiştir. Böylece, Carpenter ve ark. farklı psikopatolojik alanların her birinin temelinde farklı fizyopatolojik süreçlerin olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Şizofreninin negatif belirtilerini araştırılmaya değer bir psikopatoloji alanı olarak gören Carpenter ve ark., şizofrenide negatif belirtilerin birincil ve ikincil, geçici ve kalıcı şeklinde ayrılmasını önermişlerdir. Bu ayrımı şizofrenideki özgün fizyopatolojik süreçleri inceleyebilmek için gerekli görmüşlerdir. Böylece şizofreninin diğer psikiyatrik sendromlardan ayrılmasını sağlayan temel özelliklerinin incelenebileceğini düşünmüşlerdir. Birincil negatif belirtilerin saptanabilmesi için negatif belirtilere yol açabilecek antipsikotik ilaç etkisi, disforik mizaç, çevresel uyaranların azlığı ve diğer olası etkenlerin dışlanması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu nedenle negatif belirtilerin davranışsal sonuçları yerine doğrudan değerlendirilmesinin önemine değinmişlerdir. Tanımladıkları altı negatif belirtinin birincil ve ısrarlı olması halinde "defisit" teriminin kullanılmasını önermiş ve "defisit sendrom" kavramını psikiyatrinin gündemine getirmişlerdir. Hastaların defisit belirtilerinin varlığı ya da yokluğuna göre güvenilir bir şekilde gruplara ayrılabileceğini belirtmiş ve şizofrenideki heterojenliğin bu şekilde azaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

İNSERM sınıflandırması

DSM-IV ve ICD-10 sınıflandırmaları ve tanı kriterleri psikiyatristler tarafından genellikle bilinir. Ancak bunun dışındaki sistemler pek tanınmaz. Bunun tipik

örneklerinden birisi de, Fransızca konuşan ülkelerde kullanım alanı bulmuş Fransız sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırma Sante Ulusal Enstitüsü (INSERM. Institüte National de la Sante' et de la Recherche Medicale) tarafından yapılmıştır. Bu tanı sınıflandırmasında yer alan tanı grupları DSM-IVdeki bazı başlıkları aynen karşıladığı halde, diğer bazılarını karşılamamaktadır. Örneğin INSERM sınıflandırmasındaki Bouffe'e Delirante DSM-IV'deki kısa psikotik bozukluk karşılarken, İNSERM sistemindeki kronik yorumlama psikozu DSM-IV'deki hezeyanlı bozukluğu karşılamamaktadır. Fransızlar daha çok hezeyanların sistematizasyonu üzerinde durmuşlardır. DSM-IV göre ise hezeyanlar "non-bizare" karakterde olabilirler. Kronik yorumlama psikozunda da A2 kriterinde "non-bizare" karakterli hezeyandan bahsedilmektedir. Bu iki grup arasında hezeyan tipleri genel olarak birbirine benzer, yalnızca Fransız sisteminde somatik hezeyanlar yoktur. Yine hezeyanlı bozuklukta işitsel varsanılardan bahsedilmekte, kronik yorumlama psikozunda buna yer verilmemektedir. Hezeyanlı bozuklukta kişi nisbeten normal davranışlar gösterebilir. Ama kronik yorumlama psikozunda hastada bir dağılmanın olması beklenir: [B2(b)] kriteri. DSM-IV sisteminde bu hastaların hezeyanlarıyla birlikte normal yaşamlarını şu veya bu şekilde sürdürebilmeleri kabul edilir. Fransız sisteminde ise bu kabul görmez. Bu tanı grubunda en önemli ayrım bu noktadadır.

INSERM sınıflamasında şizofreni olarak değerlendirilen akut hezeyanlı bozukluk, DSM-IV deki şizofreniform bozukluk ile karşılanabilir. Aralarındaki fark süreyle ilgilidir.

INSERM sınıflandırmasındaki afektif, ya da organik olmayan psikozların tanı kriterlerini ayrıntılı olarak aşağıda belirtilmiştir.

Kronik Şizofreni

A. Aşağıdaki üç kriterden en az ikisi, en az iki ay boyunca görülür:

A1. Düşüncenin akışında (train) şiddetli bozukluk.

Aşağıdakilerden en az birisi:

a) Çağrışım bozukluğu: Konuşulan konu ya da üretilen fikirler arasında ya çok az ya da hiç bağlantının olmaması,

b) Düşüncede blokaj: Düşünce yada fikir tam olarak aktarılmadan konuşmanın kesilmesi.

A2. Şiddetli afektif bozukluk. Aşağıdakilerden en az birisi:

a) Yetersiz veya uygunsuz afekt,

b) Ambivalan afekt: Aynı şey hakkında çelişkili duygulanımın varlığı.

A3. Gerçeklik duygusunda esaslı değişim. Aşağıdakilerden en az birisi:

a) Depersonalizasyon ve/veya derealizasyon,

b) Herhangi bir tipte hezeyanlar.
B. En az altı ay boyunca B1 ve B2 nin aynı hastada birlikte ve kesintisiz biçimde bulunması
B1. Üstte belirtilen A1, A2, A3 maddelerinden birisi veya aşağıdakilerden en az ikisi.
a) Müphem, ayrıntılı, çevresel veya metaforik konuşma,
b) Konuşma içeriğinde belirgin fakirleşme,
c) Künt veya düz afekt,
d) Saçma (Fransızcada de're'elle), garip, majik, mantıksız veya hezeyanlı düşünceler,
e) Garip ve aşırı dezorganize davranışlar.
B2.Aşağıdakilerden en az biri:
a) Dağılma (deterioration) (Hastalığın kişiyi mesleki, okul ve ailesel düzeyde yetersizliğe sürüklemesinden itibaren),
b) Dağılma (Hastalığın kişiyi sosyal ilişkilerde yetersizliğe itmesinden beri),
C. Başlangıç yaşı 40 yaşından erkendir.
D. Akut hezeyanlı bozukluk dışlanmıştır.
E. Organisite, alkol ve ilaç kötüye kullanımı dışlanmıştır.
F. Hasta A. (ve B) kriterlerini doldurduğu halde hastalık başlangıcı 6 aydan daha geriye gitmiyorsa "muhtemel kronik şizofreni" tanısı verilir.
G. Duygulanım bozuklukları dışlanmıştır.

Kronik Varsanılı (Hallusinatuvar) Psikoz
A1. En az bir ay süreyle aşağıdaki 4 belirtiden en az üçü:
a) İşitsel varsanılar: Bir veya daha fazla ses kişinin davranış ve düşüncelerine sürekli ve emredici şekilde müdahale eder.
b) İşitsel varsanılar: Bir veya daha fazla ses kişinin düşüncelerini ifade eder, okur, yankılar.
c) İşitsel varsanılar: İki veya daha fazla ses kendi kendilerine konuşurlar.
A2. Etkilenme hezeyanları: Aşağıdakilerden en az birisi:
a) Bir dış kuvvet tarafından duyu, dürtü ve aktivitelerin yönlendirildiği şeklinde hezeyanlar,
b) Düşüncelerin bir dış kuvvet tarafından yönlendirildiği şeklinde hezeyanlar,
c) Düşüncelerinin çalındığı şeklinde hezeyanlar,
d) Düşüncelerinin başkalarınca bilindiği şeklinde hezeyanlar.
A3. Herhangi bir tipte değişik varsanılar.
A4. Herhangi bir tipte değişik hezeyanlı fikirler.
B. Hastalık en az 6 aydan beri vardır ve beraberinde aşağıdakilerden en az birisi bu süre içinde devamlı görülmüştür.
B1. A1, A2, A3, A4 maddelerinden herhangi birisinin sürekli varlığı,
B2. İş, aile veya okulda premorbid düzeyde gösterilen beceriden geriye gitmek

(Dağılma),
B3. Sosyal ilişkilerde premorbid düzeyde gösterilen beceriden geriye gitmek (Dağılma),
B4. Sosyal izolasyon veya belirgin biçimde içine kapanma,
B5. İrrasyonel, mantıksız, garip, majik düşünme veya düşüncenin hezeyan çekirdekleri göstermesi,
B6. Saçma veya belirgin olarak dezorganize davranış.
C. Kronik şizofreninin A1 kriterleri yoktur. (örneğin düşünce akışında şiddetli bozukluk)
D. Klinik tablo akut hezeyanlı bozukluk kriterlerine uymamaktadır.
E. Organisite, alkol ve ilaç kötüye kullanımı dışlanmıştır.
F. Eğer A ve B kriterleri dolduğu halde hastalığın başlangıcı 6 aydan daha geriye gitmiyorsa "muhtemel" tanısı konur.
G. Duygulanım bozukluğu dışlanmıştır.

Kronik Yorumlama (Hezeyanlı) Psikozu
A. Aşağıdakilerden en az birisinin tipinde, en az bir ay süreli hezeyanlar.
A1. Hezeyanlar ya;
a) Tek bir tema (kuvvetle inanılan) ya da,
b) Bir seri tema üzerinde sistematizedir.
A2. Hezeyan temaları aşağıdakilerden en az birisiyle ilgilidir.
a) Kötülük görme,
b) Kıskançlık,
c) Hak arama ve /veya adaletsizlik (Fransızcada revendication),
d) Cinsel konular (muhtemelen de cle'rambault's sendromu, Fransızcada e'rotomaniaques).
A3. Hezeyan mekanizmaları
ya a) yorumlama(sekonder) ile
ya da b) asıl kaynağı ile (primer) ilgilidir.
B. Hastalık aşağıdaki B1ve B2 belirtileri ile beraber en az 6 ay sürmüştür.
B1. A'daki özellikleri taşıyan hezeyanların kesintisiz varlığı
B2. Hem
a) Paranoid kişiliğin, hem de
b) Hastalığın başlangıcından itibaren sosyal ilişkilerde dağılma
C. Hiçbir zaman kronik şizofreninin A kriterlerini karşılamaz.
D. Akut hezeyanlı psikoz dışlanmıştır.
E. Organisite, ilaç ve alkol kötüye kullanımı dışlanmıştır.
F. Hastalık başlangıcı 6 aydan daha geriye gitmiyorsa "muhtemel" tanısı konulur.
G. Afektif psikoz ekarte edilmiştir.

Akut Hezeyanlı Psikoz
A. Herhangi tipte hezeyanlar,
B. Bir haftadan daha kısa süren akut, veya 4 haftadan daha kısa süren subakut başlangıç,
C. Kronik şizofreninin süre hariç diğer A ve B kriterlerini doldurur,
D. 40 yaşından önce başlangıç,
E. Bouffe'e De'lirante kriterlerini doldurmaz,
F. Organisite, alkol ve ilaç kötüye kullanımı dışlanmıştır,
G. Duygulanım bozukluğu dışlanmıştır.

Bouffe'e Delirente
A. Aşağıdakilerden her birisiyle karakterize hezeyanlar.
A1. 48 saatten daha kısa süren ani başlangıç,
A2. Polimorfizm (hem tema hem de mekanizma olarak),
A3. Tek bir tema yada bir seri tema yoktur. Tema çeşitlidir.
B. Ruhsal işlevlerde (zaman ve yere karşı herhangi bir bozulma olmadan) bozukluk. Bu bozukluk en azından şunların üçüyle karakterizedir.
a) Birisine karşı emosyonel reaksiyonlarda ani değişme (kızgınlık, öfke),
b) Anormal bir duygulanımdan, başka bir anormal duygulanıma kayma (öforiden depresyona veya tersi),
c) Psikomotor davranışta ani değişme (ajitasyondan boyun eğmeye veya tersi),
d) Depersonalizasyon, derealizasyon,
e) Varsanı veya herhangi tipte alışkın olunmayan algılamalar.
C. İki aydan daha kısa sürede A ve B kriterlerinin kaybolması premorbit konuma dönüş.
D. Önceki bir "Bouffe'e Delireante" atağından başka bir psikiyatrik hastalığın olmaması.
E. Organisite, alkol ve ilaç kötüye kullanımı olmayışı.
F. İki tipe ayrılır:
a) Mangan tarafından tanımlanan otantik tipinde hastalığın başlangıcından önce stres yoktur.
b) Reaktif tipinde başlangıçtan önce gösterilebilir bir stres vardır.

Hem ICD-10 hem de DSM-IV, profesyoneller arasında etkin bir iletişim olanağı ve araştırma için bir temel sağlamakla beraber, kompleks ve sınıflandırması zor fenomeniyi dar bir çerçevede değerlendirerek, birbirinden ayrık durumlar varmış gibi tanı koyduğu için bir yanılgıya yol açtığı da unutulmamalıdır. Bu sınıflama sistemleri karmaşıktır ve günlük uygulamada takip edilmeleri zordur ve kriterler devamlı yenilenmektedir. Bu sebeple, bu sınıflandırma sistemlerini temel alan araştırmalar geçerliliğini hızla yitirebilmekte ve klinik ortamda

uygulanmaları zorlaşmaktadır. Fakat, şizofreni ve ilişkili psikotik bozukluklar gibi oldukça karmaşık bir konuda, makul seviyede anlaşma sağlanmış ve ortak olarak kullanılan modern kavram ve tanımlar olmadan çalışmak çok zordur.

Yakın bir gelecekte bu tanı ve sınıflandırma sistemlerinde de bugünküne göre daha özgün ve daha çok tipik özelliklerin belirlendiği, etiyoloji, tedavi ve prognoz açısından daha kapsamlı bilgi veren bir sistemin geliştirileceği umudunu taşımaktayız

Kaynaklar

1. Antoy S.David.:Diagnosis, classification, and differantial diagnosis of schizophrenia. (Eds)M.G.Gelder,Juan.J.Lopez-İbor Jr., Nancy C. Andreasen. New Oxford Textbook of Psychiatry. Oxford University Press, New York, 2000.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV), Washington D.C., APA, 1994.
3. Dünya Sağlık Örgütü: IGD-10 Ruhsal Ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Klinik Tanımlamalar ve Tanı kalvuzları.Dünya Sağlık Örgütü, Cenevre,1992, Çeviri,Yayın yönetmenleri Öztürk MO., Uluğ B. Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, Ankara,1993.
4. WHO, ICD-10 Drafts For Field Trials 1993.
5. Kellam AMP. Br.J.Psychiatry ,1989,155.153-159..
6. Kültür, S., Mete, L.: Şizofreni. Temel Psikiyatri: Cilt 1: 322-353, Ankara, 1997.
7. Marneros,F. Pillmann, A. Haring, S. Balzuweit and R. Blöink : The relation of "acute and transient psychotic disorder" (ICD-10 F23) to bipolar schizoaffective disorder.Journal of Psychiatric Research. Vol.36;3 May-June 2002, 165-171.
8. Jablensky A.:Classification of nonschizophrenic psychotic disorders: a historical perspective. Curr Psychiatry Rep. 2001 Aug;3(4):326-31.
9. Bertelsen A.:Schizophrenia and related disorders: experience with current diagnostic systems. Psychopathology. 2002 Mar-Jun;35(2-3):89-93.
10. Maj M.: Critique of the DSM-IV operational diagnostic criteria for schizophrenia. Brit.J Psychiatry, 1998;172:458-460.
11. Maj.M,Sartorius N.(Eds): Schizophrenia.WPA Series Evidence and Experince in Psychiatry, Vol.2.Chicester,Willey,1999,60-62.
12. Widiger I.S., Frances A.J., Pincus H.A., Ross R., First M.B., Davis W., Kline M.(Eds): DSM IV Sourcebook,Washington, American Psychiatric Association, 1998.
13. Andreasen, N.C., Nopoulos, P., Schultz, S., Miller, D., Gupta, S., Swayze, V., Flaum, M.: Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia: Past, Present, and Future, Acta Psychiatr. Scand., 1994, 90 (suppl. 384): 51-59.
14. Carpenter, W.T.: The Deficit Sydrome. Am. J. Psychiatry, 1994, 151: 327-328.
15. Crow, T.J.: Positive and Negative Symptomps in Schizophrenia. Br. J. Psychiatry, 1980,155 (Suppl. 7): 26-31.

Bölüm 25

POZİTİF-NEGATİF BELİRTİLER

Doç. Dr. Özcan UZUN

Şizofreni başlangıcı, seyri ve klinik görünümü ile heterojen bir tablodur. Klinik görünümünü ve seyrini pozitif, negatif, bilişsel, depresif, anksiyete ve ajitasyon–agresyon belirtileri belirlemektedir. Şizofrenideki belirtilerin biyolojik mekanizmaları da farklılık göstermektedir. Şizofreninin bu belirtilere göre sınıflandırılması hem biyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına hem de bozukluğun tedavi ve seyri konusunda isabetli kararlar verilmesine olanak sağlamaktadır.

Şizofrenide sık görülen belirtiler (1):

1. Halüsinasyonlar ve olağandışı deneyimler: Olguların yaklaşık %50'sinde izlenir. Bunların da %50'sini işitme halüsinasyonları oluşturur.
2. Hezeyanlar: Hastaların %90'ından daha fazlasında görülür.
3. Katatoni (Stupor, katalepsi, otomatizm, mannerizm, stereotipi, postür ve grimas, negativitizm, ekopraksi): %7-10 oranında izlenir. Sırasıyla en sık mannerizm, stereotipi, stupor, negativitizm, otomatizm ve ekopraksiye rastlanır. Mannerizm, stereotipi, negativitizm, katalepsi, otomatizm, postür ve grimas şizofreni için diğer katatonik belirtilerden daha spesifiktir.
4. Düşünce içeriğinin ve formunun bozuklukları: En sık raydan çıkma (%56) ve konuşma içeriğinin yoksulluğu (%40) saptanır. Bazıları pozitif (Örn., raydan çıkma, illojik düşünce), bazıları da negatif (Örn., konuşma içeriğinin yoksulluğu) belirtiler olarak sınıflandırılır.
5. Emosyonel bozukluklar: Duygulanım, duygudurum ve motivasyon alanında bozukluklar vardır (Anhedoni %30-45, uygunsuz duygulanım %20, düz duygulanım veya künt duygulanım %50, azalmış jestler %57, değişmeyen yüz ifadesi %53, vokal esnekliğin kaybı %53, azalmış spontan hareketler %37, zayıf göz ilişkisi %37, affektif yanıtsızlık %30 ve depresyon %10-70 oranında görülür). Uygunsuz duygulanım bir pozitif belirti iken, affektif küntleşme/düzleşme, anhedoni ve apati negatif belirtilerdir.
6. Psikolojik defisitler: Negatif belirtiler olup dikkat bozuklukları, bellek bozuklukları, alışılmadık algı deneyimleri ve isteklilikte azalmayı içerir.

Kreapelin'den günümüze şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler kavramı

Şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinde kuşkusuz **Kreapelin**'den günümüze kadar değişimler olmamıştır. Ancak bu belirtilerin yorumlanışında

ve şizofreni için önceliklerinin saptanışında önemli farklılıklar olmuştur. Şizofrenide iki sendrom dikotomisi günümüze kadar şu isimlerle yer almıştır:

Tip 1	**Tip 2**
Pozitif	Negatif
Akut	Kronik
Fazla (Plus)	Az (Minus)
Sekonder	Primer
Yardımcı (Accessory)	Asıl (Fundamental)
Üretken (Productive)	Eksik, yetersiz (Deficient)
Hiperfaz	Hipofaz
Açık (Florid)	Silik (Poor)
Aktif	Rezidüel

Beyin hastalıkları için pozitif ve negatif belirtiler kavramını ilk kez 19. yüzyılda Reynolds ve Jackson kullanmıştır. Daha sonra Bleuler şizofreni belirtilerini asıl ve yardımcı belirtiler olarak iki sınıfa ayırmıştır. Bleuler'e göre, şizofrenide asıl (bugünkü terminolojide negatif belirtiler) belirtiler otizm, ambivalans, dikkat bozukluğudur. Pozitif belirtiler (halüsinasyonlar, hezeyanlar ve davranış patolojileri) ise yardımcı belirtilerdir. İlk belirtiler hastada kalıcı, diğerleri ise zaman zaman ortaya çıkan belirtilerdir. Yine Bleuler'e göre asıl belirtileri ortaya çıkaran organik etmenlerdir.

Gruhle da 1920'li yıllarda, şizofren hastalardaki belirti değişikliklerini bipolar hastaların siklik yapısına benzetmiş ve hastalığı "plus- minus", "hipo-hiperfaz" semptomatolojisi veren dönemler olarak ayırmıştır. Ancak Gruhle, şizofren hastaların gösterdikleri bütün belirtileri negatif ya da pozitif olarak ayırmanın mümkün olmadığını bildirmiş ve aktif negatif semptomatolojiden bahsetmiştir.

Kurt Schneider şizofrenide birinci sıra ve ikinci sıra belirtileri tanımlamıştır. Bu belirtiler Bleuler'in tanımladığı temel belirtilerden hiçbiri ile örtüşmemektedir.

Schneider'in birinci sıra belirtileri:

1. İşitme halüsinasyonları,
2. Kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini duyma,
3. Somatik pasivite,
4. Düşünce çalınması, düşünce sokulması ve düşüncelerinin etki altına alınması,
5. Düşüncelerinin başkalarınca okunması ve çevreye yayılması,
6. Sanrısal algılama,
7. Duygu, irade ve dürtülerin dış güçlerce etkilenip denetlendiği duygusu.

Schneider'in ikinci sıra belirtileri:
1. Halüsinasyonlar,
2. İllüzyon,
3. Referans fikirler, hezeyanlar,
4. İntihar, homisid,
5. Ekolali, ekopraksi,
6. Negativizm,
7. Depersonalizasyon,
8. Mannerizm, stereotipi.

Kraepelin ve Bleuler gibi Schneider'in belirtileri sınıflandırmadaki yaklaşımları arkalarında yatan patolojiye göre yapılmamış, dolayısıyla belirtilerin klinik anlamını anlamaya fazla katkıları olmamıştır. **Crow,** bu noktayı da dikkate alarak, şizofreni için farklı bir sınıflandırma önermiştir (2):

Tip-1 şizofreni olgularında halüsinasyon, hezeyan ve düşünce bozukluğu belirtileri baskındır. Akut başlangıçlı, antipsikotiklere iyi yanıt veren, kognitif bozuklukların bulunmadığı ve olasılıkla hiperdopaminerjik aktivite esas olmak üzere biyokimyasal düzensizliklerle ilgili durumlar söz konusudur.

Tip-2 şizofreni olgularında ise duygulanımda küntlük, düşünce ve konuşma yoksulluğu, enerji azlığı gibi negatif belirtilerle kronik bir gidiş, antipsikotiklere zayıf yanıt, kognitif bozukluklar ve beyinde yapısal değişiklikler bulunmaktadır. Ayrıca davranış bozuklukları ve anormal istemsiz hareketler vardır.

Tip-1 şizofreni ve Tip-2 şizofreni ayırımı sonucu gündeme gelen pozitif belirtili ve negatif belirtili şizofreni kavramları hastalığın daha homojen alt gruplara ayrılmasını sağlamıştır. Ayrıca, bu gruplara ilişkin etyoloji, gidiş ve tedavi seçenekleri için de modeller sunmuştur. Ancak, Crow pozitif ve negatif belirtilerin ölçülmesinde açıkça bir yöntem bildirmemiş, bu iki sendromda hangi değişkenlerin bağımlı veya bağımsız olduğunu belirtmemiştir.

Şizofreninin negatif ve pozitif belirtilerine dayalı başka bir değerlendirmeyi de **Andreasen** yapmıştır (3). Andreasen şizofreni konusundaki psikopatolojinin klinik belirtileri açıklayıcı bir biçime sokulması ve psikopatoloji ile nörobiyolojinin birleştirilmesi temalarından hareket etmiştir. Pozitif belirtili şizofreni, negatif belirtili şizofreni ve karışık belirtili şizofreni modelini geliştirmiş; pozitif belirtilerin yüksek kortikal işlevlerden kaynaklandığını, negatif belirtilerin ise beyin yıkımını yansıttığını ve negatif/pozitif ayırımının bizar davranış temelinde birleştiğini ileri sürmüştür. Karışık (Mikst) belirtili

şizofreni ise, pozitif ve negatif şizofreni ölçütlerini karşılamayan hastalardır.

Andreasen'e göre şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri:
Pozitif belirtiler
1. Halüsinasyonlar,
2. Hezeyanlar,
3. Garip davranışlar,
4. Pozitif formal düşünce bozuklukları,
5. Uygunsuz duygulanım.

Negatif belirtiler
1. Affektif küntleşme veya düzleşme,
2. Aloji,
3. İsteksizlik, apati,
4. Anhedoni, asosyallik,
5. Dikkatte azalma.

Pozitif belirtili şizofreni tanısı için;
Aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır:
1. Belirgin halüsinasyonlar,
2. Hezeyanlar,
3. Yapısal düşünce bozuklukları,
4. Acayip, dağınık davranışlar.

Aşağıdakilerden hiçbiri bulunmamalıdır:
1. Aloji,
2. Affektif düzleşme,
3. İrade yokluğu, apati,
4. Dikkat eksikliği,
5. Anhedoni, sosyal çekilme.

Negatif belirtili şizofreni tanısı için;
Aşağıdakilerden en az ikisi bulunmalıdır:
1. Aloji,
2. Affektif düzleşme,
3. İrade yokluğu, apati,
4. Dikkat eksikliği,
5. Anhedoni, sosyal çekilme.

Aşağıdakilerden hiçbiri bulunmamalıdır:
1. Belirgin halüsinasyonlar,
2. Hezeyanlar,
3. Yapısal düşünce bozuklukları,
4. Acayip, dağınık davranışlar.

Crow ve Andreasen'in şizofreninin kompleks, heterojen yapısını anlamaya, homojenleştirmeye yönelik bu çalışmalarından sonra, bu alanda yeni adımlar atılmaya devam edilmiştir. Pozitif belirtiler ve negatif belirtiler bağlamında faktör çözümleyici yöntemler kullanılarak bu belirtilerin birbirinden ayrılabilirliği veya birlikte yorumlanabilirliği araştırılmıştır.

Liddle şizofrenideki belirti kümelerine göre üç sendrom tanımlamıştır (4).

1. **Psikomotor yoksulluk sendromu** (Psychomotor poverty syndrome): Konuşmanın yoksulluğu, düz duygulanım, spontan hareketlerde azalma ile karakterizedir.
2. **Disorganizasyon sendromu:** Formal düşünce bozukluğu, uygunsuz duygulanım ile belirlidir.
3. **Gerçeği değerlendirmede bozukluk sendromu** (Reality distortion syndrome): Hezeyan ve halüsinasyonlar ile karakterizedir.

Liddle'nin tanımladığı bu sendromların, şizofreninin klasik üç alt tipi (katatonik, hebefrenik, paranoid) ile uyumlu olduğu dikkat çekmiştir. Bunlar birbirinden ayrılabilen, fakat birbiri ile bağlantılı nöropatolojik süreçler olarak yorumlanmıştır. Liddle'nin psikomotor yoksulluk sendromu Andreasen'in negatif belirtili sendromuna, dezorganizasyon ve gerçeği değerlendirmede bozukluk sendromlarının ise pozitif belirtili sendromuna karşılık geldiği görülür. Bu durum pozitif belirtili şizofreniyi dezorganizasyon ve gerçeği değerlendirmede bozukluk sendromları olarak ikiye ayırarak homojenlik sağlamada bir önemli adım olarak görülmektedir.

Negatif belirtiler süreç içinde antipsikotiklere, disforiye, uyarı azlığına ve pozitif belirtilere ikincil gelişebildikleri için sendromun kendisine özgü olan ve birincil kabul edilen negatif belirtileri (defisit belirtileri) ikincil negatif belirtilerden ayırmak gereklidir. Bu alanda **Carpenter ve ark.** çalışmalar yapmıştır (5). Negatif belirtilerin birincil veya ikincil ve kalıcı ve geçici olmasına göre sınıflandırılmasını önermişlerdir. Böylece antipsikotik etkisi, disforik mizaç, çevresel uyaranların azlığı gibi ikincil negatif belirtilerin dışlanabileceğini ve şizofreni için özgün psikopatolojilerin daha iyi anlaşılabileceğini savunmuşlardır. Negatif belirtiler birincil ve kalıcı ise **"defisit"**, aksine durumlar için **"non-defisit"** terimini önermişlerdir.

Defisit (Eksiklik) sendromu tanı ölçütleri:

1. Aşağıdaki negatif belirtilerin en az ikisi olmalıdır:

a) Kısıtlı duygulanım,

b) Azalmış duygusal erim,

c) Konuşmanın yoksulluğu,
d) İlgilerin frenlenmesi,
e) Azalmış amaç duygusu,
f) Azalmış sosyal dürtü.
2. Yukarıdaki negatif belirtilerin iki ya da daha fazlasının birlikteliği en az 12 ay öncesinden vardır ve hemen her zaman süregen psikotik durumları içeren klinik durağanlık dönemlerinde bulunur. Bu belirtiler, geçici akut psikotik dezorganizasyon veya dekompansasyon hecmelerinde belirlenebilir veya belirlenemezler.
3. Yukarıdaki negatif belirtiler birincildir; hastalık sürecinden başka etmenlere bağlı değillerdir. Bu etmenler:
a) Bunaltı,
b) İlaç etkisi,
c) Şüphecilik (ve diğer psikotik belirtiler),
d) Zeka geriliği,
e) Depresyon,
4. Hasta DSM-IV tanı ölçütlerini karşılar.

Şizofrenik sürecin defisit ve nondefisit alt gruplarında başlangıç yaşı ve kadın/erkek oranı eşittir. Hastalık öncesi işlevsellik ise defisit alt grupta daha zayıf bulunmuştur. Ayrıca, defisit sendromlu olanlarda özellikle duyusal bütünlükle ilgili olmak üzere daha fazla patolojik bulgu saptanmıştır. Bunun yanında, defisit sendromlu bireylerin nörolojik yönden daha çok patolojik bulguya sahip oldukları ve nörobilişsel testlerde daha zayıf performans gösterdikleri belirtilmiştir. Nondefisit hastaların ise sosyal beceri eğitimine daha yatkın oldukları gösterilmiştir. Bu sonuçlar defisit sendromlu hastalarda daha ağır nöroanatomik ve nörobiyolojik bozukluklar olabileceğini düşündürmektedir (6).

Pozitif ve negatif belirtilerin kökeni

Biyokimyasal çalışmalar:

Şizofrenide dopaminerjik hiperaktivite olduğunu bilinmektedir. Striatumda amfetaminin indüklediği dopamin (DA) salınımı, artmış DOPA dekarboksilaz aktivitesi ve DA reseptör yoğunluğu gösterilmiştir (7).

Prefrontal korteks dopamin sistemi ile subkortikal dopaminerjik sistemi arasında birbirini kontrol edici bir "feed-back" halkası bulunmaktadır. Eğer prefrontal kortekste yapısal bir bozulma meydana gelirse (hipofrontalite), bunun kimyasal sonucu olarak dopaminerjik aktivitede azalma görülür. Bu azalmanın klinik görünümü negatif belirtilerdir. Yukarıda bahsedilen feed-back halkasının

hipofrontalite nedeniyle kopması, subkortikal bölgede hiperdopaminerjik aktivasyonun ortaya çıkmasına neden olur. Bunun klinik sonucu ise pozitif belirtilerdir. Bu hipoteze destek veren bazı bulgular şunlardır: Hipofrontalite ve negatif belirtiler ile beyin omirilik sıvısı homovanilik asit (BOS HVA) arasında negatif bir korelasyon vardır. Yani, hipofrontalite ve negatif belirtilerin görüldüğü hastalarda DA miktarı da azalmaktadır. İkinci olarak, çok düşük dozlarda verilen antipsikotikler negatif belirtileri ortadan kaldırabilmektedir. Çünkü, çok düşük dozdaki antipsikotikler DA sekresyonunu kamçılamaktadır (8).

Birçok çalışmada negatif belirtiler ile HVA düzeyleri arasında ilişki araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda, düşük BOS HVA düzeyleri ile negatif belirtilerin ilişkili olduğu bulunmuştur. BOS HVA'in en önemli kaynağının frontal korteks olabileceği üzerinde durulmuştur. Düşük prefrontal dopamin aktivitesinin negatif belirtilere yol açabileceği, bunun yanında artmış subkortikal dopaminerjik aktivitenin pozitif belirtilere neden olacağı ileri sürülmüştür (9). Negatif belirtilerin defisit/nondefisit ayırımı yapılan çalışmalarda ise düşük HVA düzeylerinin daha çok defisit şizofreni ile ilişkili olduğu saptanmıştır (10). Pozitif belirtilerle ilişkili olduğu bilinen yüksek plazma HVA düzeyleri ise subkortikal dopaminerjik aktiviteyi yansıtmaktadır. Negatif belirtilerin genel olarak dopamin azalması ile birlikte görüldüğü bilinmesine karşın, bazı çalışmalarda antipsikotiklerin dopaminerjik reseptörleri bloke etmesiyle negatif belirtilerin bir dereceye kadar ortadan kalkabildiği gösterilmiştir (11).

Negatif belirtilerin etyolojisinde başka nörotransmitterler de çalışılmıştır. Örneğin, artmış kolinerjik aktivite negatif belirtilerle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, ataklar sırasında negatif belirtilerle artmış noradrenerjik aktivite arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Bununla birlikte, klinik olarak stabil hastalarda ise negatif belirtilerle düşük noradrenerjik aktivite arasında ilişki ortaya olduğu konulmuştur.

Serotonin sistemi ile ilgili çalışmalarda, şizofrenide düşük kortikal 5-HT_{2A} ve artmış 5-HT_{2A} reseptör yoğunluğu saptanmıştır. Artmış subkortikal 5-HT aktivitesi pozitif, azalmış prefrontal 5-HT aktivitesi negatif belirtilerle ilişkili bulunmuştur (13). Serotonin aktivitesinin özellikle defisit belirtilerle ilişkili olduğunu öne sürülmüş ve şizofrenide dejeneratif beyin değişikliklerinin (Tip II şizofreni) 5-HT bulguları ile korrele olduğunu gösterilmiştir (14). Bu bulgulara karşın, serotoninerjik sistemle ilgili kanıtlar DA kadar güçlü verilere dayanmamaktadır.

Öte yandan, hipokampuste somatostatin, hipokampus ve amigdalde kolesistokinin aktivitesinde azalmalar tespit edilmiştir. Negatif belirtili şizofreni hastalarında, başka bir peptid ve beyin alanı açısından böyle aktivite değişikliği görülmemektedir. Değişiklikler, kimyasal olarak somatostatin ve kolesistokinin ile, anatomik bölge olarak da hipokampus ve amigdalle sınırlı kalmaktadır. Bu iki peptide ilişkin kayıpların ara nöronlardaki kayıpla ilgili olduğu düşünülmektedir (15). Daha sonraki bazı çalışmalarda, klinikle korele olmamakla birlikte, temporal ve frontal korteksle hipokampuste de kolesistokinin azalmasına işaret edilmiştir. Ancak bu bulgular teyit edilmemiştir.

Monoamin oksidaz enzim çalışmalarında, negatif belirtileri ön planda olan şizofren hastalarda, frontal ve temporal korteksle amigdalde MAO-B enziminde bir azalma olduğuna işaret edilmiştir. MAO-B enzimi lokalizasyon olarak pek nörotransmiter fonksiyonu ile ilgili görünmemektedir. O yüzden nörotransmiterlerin düzeyinde değişiklik yaratarak negatif semptomatolojiye neden olduğu düşünülmemelidir (16). Ancak glial hücrelerin sayı ya da yapısındaki bir değişikliğin bu enzimin düzeyinde bir farklılık yarattığı iddia edilmektedir.

Beyin görüntüleme çalışmaları:

Post-mortem çalışmalarda, şizofreni olgularında artmış ventriküler hacim ve azalmış beyin ağırlığı olduğu bulunmuştur. Bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları şizofrenide beyin gri maddesinin sağlıklı kontrollere göre azaldığını ortaya koymuştur. Bu bulgu, ilk atak ve tedavi almamış olgularda da gösterilmiştir. Özellikle üçüncü ve lateral ventriküllerin genişlediği bulunmuştur. Ancak, bu genişleme kortikal hacim kaybının derecesi ile ilişkili bulunmamıştır. Aynı şekilde, şizofreni olgularının akrabalarında da kortikal hacim küçülmesi ve ventrikül genişlemesi olduğu saptanmıştır (17). Bu durum, beyindeki makroskopik yapısal değişikliklerin şizofreni için genetik yatkınlığı yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır.

BT bulgularının şizofrenin belirtileri ile olan ilişkisini gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. Negatif belirtili tip-II hastalarda BT'de ventriküler genişleme olduğu, kortikal atrofiye bağlı olarak sulkusların genişlediği, girusların daraldığı ifade edilmiştir. Ancak bu, tip-II hastaların tümünde olmamaktadır. Eğer hasta hem tip-II, hem de kronik olgu ise sıklıkla BT bulgusu vermektedir. Sözkonusu atrofinin geçmişte uygulanan elektroşok ya da ilaç tedavisinden bağımsız olduğu da gösterilmiştir (18).

Negatif belirtiler, beyin yapısal anormallikleriyle birlikte olduğuna göre, bu anormalliklerin nasıl gösterilebileceği üzerinde de tartışmak gerekir. BT'de kortikal atrofi ve ventriküler genişleme en çarpıcı bulgulardır. Bu bulgu işsizlik, zayıf premorbid uyum ve özellikle bilişsel bozukluklar ile pozitif bir korelasyon içindedir. Öte yandan, bu hastalarda ventriküler genişleme ve kortikal atrofi arasında da çoğu zaman sıkı bir korelasyon yoktur. Yani, nöron kaybı diffüz değildir. Bazen de beyinde yapısal bozuklukların tespit edildiği hastalar genellikle erken yaşta hastalığın başladığı olgular olmaktadır. Bu da, bu tür olgularda esas patolojinin eksojen değil endojen kaynaklı olduğunu gösterir.

Negatif belirtiler, genellikle frontal lob kaynaklı fonksiyonların kaybıyla ilgilidir. Örneğin "alogia", konuşmanın ve düşüncenin akıcılığında bir bozulmadır. Şizofrenide künt afekt ile beraber emosyonların akıcılığı ve değişkenliği de kaybolmuştur. Hareketsizlik, istek ve motivasyonun kaybıyla beraber anhedoni, asosyallik ve zevk alma yeteneğinde azalma vardır. Dikkat azalması da konsantrasyon güçlüğüne bağlanabilir. Negatif belirti diye anılan bütün bu belirtiler tek tek düşünüldüğünde bunların frontal korteks kaynaklı olduğu görülebilir. Çünkü bu belirtilerle ilgili normal işlevler frontal korteks tarafından yürütülür. Bu nedenle negatif şizofren olgularda frontal lob disfonksiyonu aramak daha uygundur.

SPECT çalışmalarında düşük frontal kan akımının negatif belirtilerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte parietal, temporal korteks ve talamus gibi diğer beyin alanlarındaki düşük metabolizma da negatif belirtilerle ilgili bulunmuştur. Benzer şekilde, bu alanlardaki düşük metabolizma hızının defisit şizofreni olgularında, nondefisitlere göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (19).

Beyin görüntüleme yöntemleri arasında negatif ve pozitif belirtilere uyan en tutarlı bulgular PET çalışmalarından alınmıştır. Bu yöntemle şizofren hastalarda prefrontal bölgelerde hipoaktivite, subkortikal ve limbik bölgelerde ise hiperaktivite gösterilmiştir. Bu durumda negatif belirtilerin frontal bölgede azalmış dopamin aktivitesine, pozitif belirtilerin ise subkortikal ve limbik bölgelerde artmış dopamin aktivitesine bağlanması mümkündür (20). Dirençli negatif belirtiler olan defisit belirtilerin ise dorsolateral prefontal alan (DLPFC) disfonksiyonunun sonucu olduğu bildirilmiştir. PET çalışmaları, bu alanlarda azalmış glukoz ve kan akımının defisit belirtilere yol açtığını göstermiştir (21).

Pozitif belirtiler, normal fonksiyonların distorsiyonuna bağlı olarak ortaya çıkarlar. Örneğin, işitme halüsinasyonları anormal ve saptırılmış işitme

algılardır. Bu değişmiş algıların işitsel kortekste, temporal asosiasyon korteksinde ya da amigdal ve hipokampus gibi limbik merkezlerdeki anormal nöronal aktiviteye bağlı olarak oluştuğunu iddia edenler vardır (22). Hezeyanların, dezorganize konuşma ve saçma garip davranışların mekanizmasını belirlemek, ya da bunları beynin belli alanlarındaki anormalliklere bağlamak, yani lokalize etmek mümkün değildir. Ancak, belki beynin genel bir canlılığı ya da hiperaktivitesi sonucu olarak ortaya çıktıklarını kabul edebiliriz.

Liddle ve ark. bölgesel beyin kan akımına göre şizofreni belirtilerini üç bölüme ayırmıştır (23). Psikomotor yoksulluk sendromunda kaudatta kan akımında artış, dorsolateral frontal ve superior pariyetal assasiyasyon korteksinde kan akımında azalma olduğunu göstermiştir. Dezorganizasyon sendromunun ise singulat girus ve talamusta kan akımında artış, ventral lateral prefrontal korteks ve angular girusta kan akımında azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Gerçeğin distorsiyonu sendromunda ise sol parahipokampal girus, sol striatumda kan akımında artış ve singulat girusta kan akımında azalma görülmüştür. Bir çok çalışmada azalmış frontal fonksiyonun özellikle negatif belirtilerle ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Beyindeki yapısal patolojiler:

Postmortem çalışmalarda, şizofren hastalarda sol parahipokampal girus genişliğinin ötekilere göre azalmış olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde, bu hastalarda sol lateral ventrikülün temporal boynuzunun diğer tarafa göre daha geniş olduğunu gösterilmiştir (24). Bu bulgu iki taraflı olarak Alzheimer hastalarında da vardır.

Aslında bundan çok daha önceleri, insan beynindeki hemisferik asimetrinin temporal lobda ve özellikle de planum temporalede belirgin olduğu gösterilmiş, asimetriyi sağlayan bir gen olduğu da ifade edilmişti. Asimetriden sorumlu olduğu bildirilen bu gen, son yıllarda ilginç olarak şizofreni etyolojisindeki araştırmalarında konusu olmuştur.

Amigdala ve frontal lob gibi çeşitli beyin alanlarındaki yapısal anormalliklerle negatif belirtiler bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca, negatif belirtilerin şiddeti ile lateral ve üçüncü ventrikül genişlemesi arasında bağıntı olduğu gösterilmiştir, ancak farklı sonuçlar da elde edilmiştir (25).

Negatif şizofren hastalardaki korteks ve subkortikal atrofi arasındaki disosiasyon (birinin bulunduğu durumda diğerinin olmaması), atrofinin,

dolayısıyla da nöron kaybının selektif olduğuna işaret eder. Bu atrofi, primer olarak ya ventriküllerin üzerinde yerleşik gri cevherden oluşmuş nükleus kaudatus, putamen ve talamustadır, ya da bu bölgeden geçen beyaz cevher liflerindedir.

Nöropsikolojik bulgular:
Beyin metabolizması ve yapısal anormallikleri bulgularıyla uyumlu olarak, negatif belirtiler dikkat, bellek ve nonverbal tanıma gibi frontal lob fonksiyonlarını değerlendiren nöropsikolojik testler üzerinde zayıf performansla ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, defisitler olgular nondefisitlerle karşılaştırıldığında, frontal ve parietal lob fonksiyonlarını ölçen testlerde daha düşük performans göstermiştir (26).

Periferik bulgular:
Şizofren hastalarda tırnak köklerindeki kapiller pleksusun görülebilir olmasının, bu hastalığa karşı duyarlılığı arttırdığı ifade edilmiştir. Bu pleksusun görülebilirlik derecesi bir skala ile de belirlenmiştir. Kısaca PVS denilen bu skalada iki elin tırnak kökleri immersiyon altında incelenerek en hafiften en şiddetliye doğru 0'dan 4'e kadar derecelendirilir. Bazı yazarlar kapiller pleksusun görünebilirliğinden daha çok damar morfolojisinin önemli olduğunu bildirmişlerse de bugün için bunun tersinin şizofreni için önemli olduğu gösterilmiştir. PVS şiddeti kronik ve zayıf prognozlu ve aile öyküsü bulunan hastalarda daha fazla olmaktadır (27).

Negatif şizofren olgularda tırnak köklerinde kapiller pleksusun görülebilir bir halde olduğu farkedilmiştir. Pozitif şizofren olgularda da bu durum söz konusudur. Ama daha belirsizdir. Negatif belirtili hastalar daha şiddetli PVS skoru gösterirler. Tırnak kökü kapiller pleksusu erken çocukluk döneminde sıklıkla görünür haldedir. Erişkin dönemde ise giderek kaybolur. Ancak %6 olguda hala görünür durumda kalır. Bu %6 olgudaki görünürlük de genetik kontrol altındadır. Şizofrenlerin yalnız kendilerinde değil, birinci, ikinci dereceden akrabalarında da PVS'nin yüksek olduğu ifade edilmektedir (28). Şizofreni dışındaki psikiyatrik bozukluklarda PVS şiddeti yüksek bulunmamaktadır. Şizofren olgulardaki bu bulgunun, bu hastalardaki yüksek vazokonstriktör tonus nedeniyle tırnakların parlak saydam nitelikte olmalarından ötürü ortaya çıktığı ifade edilmektedir.

Negatif belirtilere neden olan psikolojik ve sosyal faktörler:
Negatif belirtilerin ortaya çıkıp, sürekli hale gelmelerinde bazı psikososyal faktörler de rol oynar. Strauss bu faktörleri şöyle özetlemiştir (29):

1. Umudun ve kendine güvenin kaybı: Tekrarlayıcı psikotik ataklar sonunda, aile ve sosyal yaşamda sürekli gerilemeler oluşmasıyla, hasta bir kez daha hastaneye düştüğünde artık yaşama yeniden dönemeyecek kadar umutsuz, bütün gün yatakta ve hiç konuşmuyor olabilir.
2. Pozitif belirtilerin verdiği ızdırap ve güçlükler nedeniyle sosyal çekilme olabilir (Strauss'un verdiği örnekte, bir motosiklet yarışçısı ne zaman yarışa girse psikozunun etkisiyle halüsinasyon ve hezeyanlarının şiddetlendiğini, bu nedenle de yarışlardan çekildiğini söylemekteydi).
3. İmpulsif ve saçma, garip davranışlarda bulunma korkusu nedeniyle, hasta negatif belirtili bir klinik tabloya sığınabilir. Neredeyse negatif belirtiler hastayı, pozitif belirtiler nedeniyle uğrayacağı zararlardan korumaktadır.
4. Hastalığının remisyon dönemlerinde, hastanın yeni bir kimlik arama çabaları sırasında yaşadığı tekrar hasta bir kişilik kimliğine bürünme korkuları nedeniyle geliştirdiği eylemsizlik de negatif bir tablo yaratabilir. Bu durumdaki hastalar, ne yapsalar yine "deli" gibi yapacaklarına ilişkin korkuları nedeniyle adeta sinerler.
5. Geçmişte yaptıklarının farkına vardığı anda, duyduğu suçluluk duyguları bir "çekilme" davranışına neden olur.
6. Bazı sosyal davranış türleri hastada aşırı stres yaratır. Hasta bunun farkında olduğu için böylesi davranışlarda bulunmak, ya da onlarla karşılaşmak her zaman için korku vericidir. Örneğin bazı hastalar, insanlarla yakın ilişki içinde bulunmaktan aşırı korku duyarlar. O nedenle de hiçbir zaman bu yakınlıkta bir ilişki kurmak istemezler.
7. Sekonder kazancın olduğu durumlar negatif belirtileri ortaya çıkartabilir, ya da arttırabilir. Bazı toplum kesimlerinde hastalığından ötürü iş yapamayan kişilere destek olmak gelenek halindedir ve böyle ortamlarda negatif belirtiler ortaya çıkabilir.
8. Uzun süreli hospitalizasyon negatif belirtiler yaratabilir.
9. Bazı sosyal destek sistemleri, hastaların çalışma motivasyonlarını kırmak suretiyle, onları ödüllendirmek isterken farkında olmadan cezalandırırlar (Bu ilginç durumla özellikle batı ülkelerinde karşılaşılmaktadır).
10. Şizofreni damgasını yemiş olmanın verdiği utanç hastaları sosyal aktivitelerden alıkoyar.

Görüldüğü gibi pozitif ve negatif belirtilerin ortaya çıkışı, klinik özellikleri ve tedaviye verdikleri yanıt farklı faktörler tarafından değişik yönlerde etkilenir. Bu faktörler genetik, prenatal/natal, ya da başka biyolojik nitelikler gösterebileceği gibi sosyal de olabilmektedir. Hangi faktörlerin daha etkili olduğunun kesinleşmesi yeni çalışmaları gerektirmektedir.

Pozitif ve negatif belirtilerin klinik önemi

Bugün için pozitif ve negatif olguların birbirinden farklı patolojik, prognostik ve terapötik özellikler gösterdikleri düşünülmektedir. Ancak bu özelliklerin neye bağlı olduğu tamamıyla belirlenebilmiş değildir. Pozitif belirtiler antipsikotik tedaviye daha iyi ve daha hızlı yanıt verirler. Çünkü, bu hastalarda dopaminerijk hiperaktivasyon vardır. Bir DA'erjik antagonist verildiğinde pozitif belirtiler ötekilere göre daha süratle düzelir (30). Öte yandan, negatif belirtili olgular tedaviye dirençlidir. Bunun yanında depresyon, ilaç yan etkileri ve intihar girişimi oranları daha sık görülür.

Negatif belirtiler prognoz üzerinde etkili olabilmektedir. Özellikle, bir hastada akut psikotik atak sırasında künt afekt görülürse, bu hastanın prognozunun kötü olacağı söylenebilir. Aynı şekilde, avolusyon/apatinin de prognoz için kötü gidişi gösterdiği, bu hastalarda atak sayısının daha fazla ortaya çıktığı bildirilmiştir. Negatif belirtilerin prognozu olumsuz etkilemesinin başka bir nedeni olarak da bu olguların geç tanınabildiği ve tedaviye geç başlandığına dayandırılmaktadır (31). Ancak, hemen belirtmek gerekir ki hiçbir zaman tek başına negatif belirtiler hastalığın kötü gidişini belirlemekte yeterli değildir. Bunu belirleyen başka bazı faktörler daha vardır. Negatif belirtilerin ağırlıklı olduğu olgularda sosyal işlevselliğin daha bozuk olduğu ve işsizlik oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu hastaların hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca, aile-yaşam fonksiyonları daha bozuk bulunmuştur. Bütün bu faktörlerin ortak belirleyiciliği altında bir kötü ya da iyi gidişten söz edilebilir.

Yine eğer prognozun belirlenmesinde negatif belirtiler kriter olarak alınacaksa, bu durumda hastanın yalnızca akut psikotik atak sırasında izlenmesi yeterli olmayacaktır. Ondan daha önemli olarak, akut ataktan daha sonraki devrede izleme yapmak gerekir. Çünkü hasta, akut atak devresinde çoğunlukla, ya uygulanan tedavinin bir yan etkisi olarak, ya da açık psikotik belirtilere bir adaptasyon çabası olarak negatif belirtilere benzer bir klinik tablo gösterebilir. O nedenle bu devredeki belirtiler, kimi zaman sekonder kaynaklı ve yanıltıcı olabilmektedir. Halbuki akut ataktan sonra da hasta negatif belirti gösteriyorsa bunlar primer belirtilerdir ve prognoz için daha güvenilir dayanaklardır (32).

Öte yandan, hastalardaki bazı negatif belirtilerin primer, bazılarının ise sekonder olduğu bildirilmiştir. Örneğin, sosyal çekilme ve özbakım düşüklüğü, hastanın halüsinayon ve hezeyanlarına bağlı olarak gelişen sekonder negatif belirtiler olabilir. Dolayısıyla bunların tedaviye dirençli olmamaları beklenir. Araştırmalarda, negatif belirtilerle ilişkilendirilen kötü klinik gidiş, düşük iyileşme oranı, kötü sosyal işlevsellik ve aile-yaşam fonksiyonu ve uzun süre

hastanede kalmanın daha çok defisit sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Israrlı, primer negatif belirtilerin hakim olduğu defisit sendromda, nondefisit olgulara göre daha kötü gidiş, daha erken başlangıç ve daha sık diskinetik hareketler vardır. Sosyal ve mesleki işlevsellik daha bozuktur. Bu olgularda depresif belirtiler daha fazladır ve intihar girişimi daha sıktır (33). Negatif belirtilerden sayılmadığı halde onlarla sıklıkla birlikte bulunan üç belirti daha vardır. Bunlar davranış bozuklukları, nörolojik belirtiler ve kognitif fonksiyonlarda zayıflamadır. Bu üç belirti negatif belirtilerle birlikte bir 4'lü (tetrad) oluşturur. Bu tetrad pozitif belirtilerden bağımsızdır.

Negatif belirtilerin prognozu belirlemekte hiç etkisinin bulunmadığını bildiren az sayıda çalışma da olmuştur. Bu tür çelişik sonuçların en önemli nedeni olarak, şizofreni kriterlerinin geniş tutulması gösterilmiştir (35). Genellikle kriterlerin dar tutulduğu ve hastaların dikkatli seçildiği olgularda negatif belirtilerin kötü prognoz için belirleyici olabileceği görülmektedir.

Şizofrenideki negatif belirtilerle ilgili ilginç bir gözlem de, bu tür hastaların premorbid yaşamlarında da bazı ortak özellikler göstermeleridir. Örneğin, bu hastalar genellikle eğitim düzeyi düşük kişilerdir, sosyal rollerinde çoğu kez önemli defektler gösterirler. Yani bu kişilerde negatif yapı, çekirdek olarak daha psikoz tablosu ortaya çıkmadan vardır. Psikozla birlikte bu yapı derinleşir, belirgin ve tanınır olur. İşte bu tür negatif belirtilerin (primer) kötü prognozu belirlemede önemli rolü vardır (35).

Çeşitli çalışmalar negatif belirtilerin premorbid zayıf sosyal, mesleki ve seksüel fonksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Negatif belirtilerle düşük eğitim düzeyi ilişkili bulunmuştur. Ancak farklı sonuçlar da gösterilmiştir. Öte yandan defisit sendromlu olgular için nondefisitlilere göre zayıf premorbid sosyal, mesleki, seksüel ve okul başarısı daha belirgin olarak bulunmuştur. Ayrıca, defisitli hastalar ilk hasta yatışlarında daha şiddetli negatif belirtiler göstermektedir. Bu bulgular özellikle defisit sendromun zayıf premorbid özelliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir (36).

Kaynaklar:

1. Cutting J. Descriptive psychopathology. In: Schizophrenia (Ed: Hisrsch SR, Weinberger DR) Blackwell Science Ltd. , 1997.
2. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disase process? Br Med J 1980, 280:66-68.
3. Andreasen NC. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry 1982, 39:789-794.

4. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia: A re-examination of the positive-negative dichotomy. Br J Psychiatry 1987, 151:145-151.
5. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. Am J Psychiatry 1988, 145:578–583.
6. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW, Carpenter WT Jr. Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. Am J Psychiatry 1990, 147:290-294.
7. Mackay AVP. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br J Psychiatry 1980, 137:379–386.
8. Farde L. Brain imaging of schizophrenia--the dopamine hypothesis. Schizophr Res 1997, 28:157-162.
9. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. Biol Psychiatry 1999, 46:56-72.
10. Nibuya M, Kanba S, Sekiya U, Suzuki E, Matsuo Y, Kinoshita N, Shintani F, Yagi G, Asai M. Schizophrenic patients with deficit syndrome have higher plasma homovanillic acid concentrations and ventricular enlargement. Biol Psychiatry 1995, 38:50-56.
11. Suzuki E, Kanba S, Nibuya M, Koshikawa H, Nakaki T, Yagi G. Plasma homovanillic acid, plasma anti-D1 and D2 dopamine-receptor activity, and negative symptoms in chronically mediated schizophrenia. Biol Psychiatry 1992, 31:357-364.
12. Van Kammen DP, Peters JL, Yao J, Van Kammen WB, Neylan T Shaw D. Noradrenergic mechanisms, state dependency, and negative symptoms in schizophrenia. In: Greden JF and Tandon R, Editors, 1991. Negative schizophrenic symptoms: Pathophysiology and clinical implications. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1991, pp. 113–129.
13. Breier A. Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. Schizoph Res 1995, 14:187-202.
14. Csernansky JG, King RJ, Faustman WO, Moses JA Jr, Poscher ME, Faull KF. 5-HIAA in cerebrospinal fluid and deficit schizophrenic characteristics. Br J Psychiatry 1990, 156:501-507.
15. Lieberman JA, Koreen AR. Neurochemistry and neuroendocrinology of schizophrenia: a selective review. Schizophr Bull. 1993, 19:371-429.
16. Lewine RJ, Meltzer HY. Negative symptoms and platelet monoamine oxidase activity in male schizophrenic patients. Psychiatry Res 1984, 12:99-109.
17. Marsh L, Harris D, Lim KO, Beal M, Hoff AL, Minn K, Csernansky JG, DeMent S, Faustman WO, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Structural magnetic resonance imaging abnormalities in men with severe chronic schizophrenia and an early age at clinical onset. Arch Gen Psychiatry 1997, 54:1104-1112.
18. Frangos E, Athanassenas G. Differences in lateral brain ventricular size among various types of chronic schizophrenics. Evidence based on a CT study. Acta Psychiatr Scand 1982, 66:459-463.
19. Gonul AS, Kula M, Esel E, Tutus A, Sofuoglu S.A Tc-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free schizophrenic patients with deficit and non-deficit syndrome. Psychiatry Res 2003, 123:199-205.
20. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D Flaum M. Symptoms of schizophrenia: Methods, meanings, and mechanisms. Arch Gen Psychiatry 1995, 52:341–351.
21. Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphs LD, Chase TN, Carpenter WT. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. Arch Gen Psychiatry 1992, 49:522-530.

22. Andreasen N, Nasrallah HA, Dunn V, Olson SC, Grove WM, Ehrhardt JC, Coffman JA, Crossett JH. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study.Arch Gen Psychiatry 1986, 43:136-144.
23. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. J R Soc Med 1992, 85:224-227.
24. Brown R, Colter N, Corsellis JA, Crow TJ, Frith CD, Jagoe R, Johnstone EC, Marsh L.Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. Arch Gen Psychiatry 1986, 43:36-42.
25. Bogerts B, Falkai P, Degreef G, Lieberman JA. Neuropathological and brain imaging studies in positive and negative schizophrenia. In: Negative versus Positive Schizophrenia, (Ed: Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT). Springer-Verlag, Berlin, 1991, pp. 292–316.
26. Brown KW, White T. The association among negative symptoms, movement disorders, and frontal lobe psychological deficits in schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1991, 30:1182–1190.
27. Maricq HR. Variations in nailfold capillary bed visualization in schizophrenic patients. Angiology 1967, 18:461-469.
28. Pokorny AD, Mefferd RB Jr, Stevens GM. Nailfold capillary plexus and familial schizophrenia. J Nerv Ment Dis 1970, 150:146-154.
29. Strauss JS, Hafez H, Lieberman P, Harding CM. The course of psychiatric disorder, III: Longitudinal principles. Am J Psychiatry 1985, 142:289-296.
30. Ereshefsky L. Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. J Clin Psychiatry 1999, 60(Suppl 10):20-30.
31. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2001, 58:165-171.
32. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Alphs LD. Treatment of negative symptoms. Schizophr Bull 1985, 11:440-452.
33. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. Am J Psychiatry 1994, 151:351-356.
34. Gift TE, Strauss JS, Kokes RF, Harder DW, Ritzler BA. Schizophrenia: affect and outcome. Am J Psychiatry 1980, 137:580-585.
35. Endicott J, Nee F, Cohen J, Fleiss JL, Simon R. Diagnosis of schizophrenia: Prediction of short-term outcome. Arch Gen Psychiatry 1986, 43:13–19.
36. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia: Prognosis and predictors of outcome. Arch Gen Psychiatry 1991, 48:239–246.

EKLER

I. High Royds Negativite Değerlendirmesi

(Mortimer AM, McKenna PJ, Lund CE, Mannuzza S. Rating of negative symptoms using the High Royds Evaluation of Negativity (HEN) scale. Br J Psychiatry Suppl. 1989, 7:89-92.)

Değerlendirme: ?: Değerlendirilemedi 0: Yok, 1: Şüpheli, 2: Hafif,
3: Orta, 4: Şiddetli (genellikle, kronik olarak hospitalize edilmiş hastalara verilir).

1. Görünüm:

1. Yüz ve saç (yıkanmamış, traş edilmemiş), saç taranmamış, kötü diş bakımı (takma dişlerini takmıyorsa 4 puan verilecek)
2. Vücut (kirli tırnaklar, nikotinle lekelenmiş parmaklar, vücut kokusu)
3. Giysiler (kirlenmiş, yırtılmış, kayıp düğmeler, ayakkabılar, delikler, kopmuş/ bağlanmamış ayakkabı bağları. Hastanenin temin ettiği giysiler= 3 veya 4)
4. Görünüşün global değerlendirilmesi

2. Davranış:

5. Azalmış yüz ifadesi (sadece normal canlılığı değerlendir, grimas ve diskineziyi gözardı et).
6. Azalmış anlamlı mimikler (sadece normal mimikleri değerlendir; stereotipileri, mannerizm ve diskineziyi gözardı et).
7. Hareketlerde yavaşlık/hantallık (normal rahatlığın, hareketteki doğallığın kaybı, anormal derecede hareketsiz oturma)
8. Davranışın global değerlendirilmesi

3. Konuşma:

9. Niceliğinde azalma (Konuşmanın yoksulluğu; 13. maddeden ayır).
10. Vurgulamanın kaybı (normal modülasyonun kaybı; monoton; haşin veya stereotipik olarak sesin yükselip alçalmasını içerir.)
11. Konuşmada yavaşlama/ duraklama (ölçülü, ağır, çaba göstererek konuşma; geç yanıt vermeyi de içerir.)
12. Konuşmanın global değerlendirilmesi

4. Düşünce (Konuşma yeterli verimlilikte değilse değerlendirme):

13. Düşüncenin yoksullaşması (fikirler tekrarlayıcı, stereotipik şekilde ifade edilir; aynı temaya dönülür; fikre dökmede yoksulluk).
14. Dikkat/ yoğunlaşma testlerinde düşük performans (örn., ayların tersten

sayımı, 7 serileri; eğitimini dikkate al.)
15. Düşüncenin global değerlendirilmesi

5. Afekt:
16. Kısıtlı afekt (emosyonel ifade alanının azalması, sosyal verilere yanıt kaybı, emotif konulara [örn/hezeyanlar] kayıtsızlık).
17. Duygusal geri çekilme (Dostça ilişki yok, soğukluk, uzaklık).
18. Yüzeysel/ sığ afekt (emosyonlar canlılık, derinlik veya iknadan yoksun; yüzeysel. "Kolay", "çabuk", nedensiz gülme gibi uygunsuz afekti değerlendirme.)
19. Afektin global değerlendirilmesi

6. İşlev görme (Eğer akutsa geçen ay veya son başvurudan hemen öncesi):
20. Azalmış ilgi alanları (0/1= bazı aktif ilgi alanları vardır, evden dışarı çıkar veya kendi kendini meşgul eder, 2= daha pasif ilgi alanları, okuma, müzik gibi; 3= pasif, yalnızca T.V. seyretmek; 4= hiç ilgi yok, T.V. seyredilse bile akılda kalmaz)
21. Sosyal geri çekilme (0/1= aktif olarak bir arkadaş arar; 2= sosyal yaşam sınırlıdır. Örn/ aileyle sınırlı; 3= pasif sosyalizasyon, örn: akrabalar tarafından ziyaret edilme; 4= akraba ziyaretlerine de ilgi yok.)
22. Azalmış cinsel ilgi (0/1= normal yaş, cinsiyet ve çevre açısından normal sınırlar içindedir; 2= oransız azalma; 3= minimal; 4= ilgi veya aktivitenin tamamen ortadan kalkması. Görüşmeci kendi yargılarını kullanabilir ve esnek olabilir.)
23. İşte bozulma (0/1= düzenli olarak tamgün ya da parttime çalışma; 2= düzensiz çalışma; 3= işsiz veya hastane rehabilitasyon programında; 4= uğraşı tedavisine katılabilir, ancak çalışamaz, eğer ev kadını ise ev işlerini yapma performansına göre 0-3 arası değerlendir).
24. İşlevselliğin global değerlendirilmesi
25. Özet skor (global değerlendirmenin özeti).

Pozitif ve Negatif Belirti Skalası (PANSS)
(Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987,13:261-76.)

Negatif Skala Kriterleri
N1. Körelmiş Affekt:
Yüz ifadesinde, duyguların düzenlenmesinde ve anlamlı jestlerde azalma ile karakterize emosyonel yanıt vermekte azalma. Değerlendirmenin temeli: Afektif ton, emosyonel tepkilerin ve fiziksel göstergelerinin görüşmenin gidişi

sırasında gözlenmesi.
1. Yok: Tanıma uymaz.
2. Minimal: Şüpheli patoloji. Normalin üst sınırında olabilir.
3. Hafif: Yüz ifadesi ve duyguların dile getirildiği mimiklerdeki değişiklik zoraki, yapay veya düzensizdir.
4. Orta: Yüz ifadesinin çeşitliliğinde, duyguların ifade edildiği mimiklerde azalma ve bunun sonucunda donuk bir görünüm.
5. Orta/şiddetli: Afekt genellikle düz, yüz ifadesinde nadir değişiklikler ve duyguların ifade edildiği mimiklerde azalma
6. Şiddetli: belirgin düzlük ve emosyonlarda azalma gözlenir. Heyecan, öfke veya uygunsuz kontrol edilemeyen gülme şeklinde, afektif çıkışlar olabilir.
7. Aşırı şiddetli: Yüz ifadesindeki değişiklikler ve duyguların ifade edildiği mimikler hemen hemen hiç yoktur. Hasta sürekli olarak kısır veya cansız ifade gösterir.

N2. Duygusal geri çekilme:
Yaşam olaylarına ilginin, katılmanın ve afektif yatırımın azalması. Değerlendirmenin temeli: bakım personeli veya aileden alınan bilgiler ve görüşme sırasında kişiler arası davranışın gözlenmesidir.
1. Yok: Tanıma uymaz.
2. Minimal: Şüpheli patoloji. Normalin üst sınırında olabilir.
3. Hafif: Genellikle girişim azalır ve arasıra çevredeki olaylara yetersiz ilgi gösterebilir.
4. Orta: Hasta genellikle ortam ve ortamın güçlüklerinden duygusal olarak uzaktır, fakat teşvik edilirse katılabilir.
5. Orta/Şiddetli: Hasta açık bir şekilde insanlardan ve ortamdan kopmuştur, katılması için gösterilen tüm çabalara direnç gösterir. Hasta mesafeli, uysal ve amaçsız görülür, fakat kısa da olsa konuşmaya katılır ve bazen destekle kişisel ihtiyaçlarını karşılar.
6. Şiddetli: İlgi ve duygusal hayatında belirgin eksiklik sonucu diğer kişilerle, kısıtlı iletişim ve kişisel fonksiyonların ihmali.
7. Aşırı şiddetli: Hasta neredeyse tümüyle geri çekilmiş, ilişki kurulamaz durumdadır ve derin ilgi ve duygusal azalma sonucu kişisel ihtiyaçlarını ihmal eder.

N3. Yoksul ilişki:
Kişilerarası empati, konuşmada açıklık ve yakınlık duygusu, çevre veya görüşmeciye ilgi azalmıştır. Bu kişilerarası mesafe koyma ve verbal ve nonverbal iletişimin azalması ile kendini gösterir. Değerlendirmenin temeli görüşme sırasında kişilerarası davranıştır.

1. Yok: Tanıma uymaz.
2. Minimal: Şüpheli patoloji. Normalin üst sınırında olabilir.
3. Hafif: Konuşma resmi, gergin veya suni tonda oluşuyla karakterizedir. Emosyonel derinliği olmayabilir veya kişisel olmayan, entellektüel planda kalmaya devam etme eğiliminde olabilir.
4. Orta: Hasta tipik olarak soğuktur, kişilerarası mesafe belirgindir. Hasta sorulara mekanik olarak yanıt verebilir, sıkılmış gibi davranabilir veya lakayt gözükebilir.
5. Orta/şiddetli: İlgisizlik kesindir ve belirgin şekilde görüşmenin verimliliğini etkiler. Hasta göz veya yüz kontaktından kaçınma eğiliminde olabilir.
6. Şiddetli: Hasta ileri derecede kayıtsızdır, kişilerarası mesafe iyice artmıştır. Yanıtlar mekaniktir ve nonverbal katılım çok azdır. Göz ve yüz kontaktından sıkça kaçınır.
7. Aşırı şiddetli: Hasta görüşmeciyle tamamıyla ilgisizdir, hatta tümden kayıtsızdır ve görüşme sırasında sürekli olarak verbal ve nonverbal etkileşimlerden kaçınır.

N4. Pasif/ lakayt sosyal geriçekilme:

Sosyal etkileşimlerde pasiflik, apati, anerji veya irade kaybına bağlı insiyatif ve ilgi azalmıştır. Bu kişilerarası katılımın azalmasına ve günlük yaşam aktivitelerinin ihmaline neden olur. Değerlendirmenin temeli bakım personeli veya aile tarafından verilen sosyal davranışla ilgilidir.

1. Yok: Tanıma uymaz.
2. Minimal: Şüpheli patoloji. Normalin üst sınırında olabilir.
3. Hafif: Sosyal aktivitelere arasıra ilgi gösterir. Fakat insiyatif zayıftır. Genellikle ilk yaklaşım karşı taraftan geldiğinde diğerleri ile ilişki kurar.
4. Orta: Çoğu sosyal aktivitelere pasif olarak katılır. Fakat bunu ilgisiz veya mekanik bir yolla yapar. Geri planda kalma eğilimindedir.
5. Orta/şiddetli: Aktivitelerin küçük bir kısmına pasif olarak katılır ve hemen hemen hiç ilgi veya insiyatif gösteremez. Genellikle diğer insanlarla az zaman geçirir.
6. Şiddetli: Apatik ve izole olma eğilimindedir, sosyal aktivitelere çok nadir katılır ve sık sık kişisel ihtiyaçlarını ihmal eder. Spontan sosyal ilişkileri çok azdır.
7. Aşırı şiddetli: Apatik, sosyal olarak izole olmuş ve kişisel gereksinimlerini tamamen ihmal eder durumdadır.

N5. Soyut düşüncede güçlük:

Düşüncenin soyut-sembolik modelini kullanmada bozulma; sınıflamada, genelleme yapmada güçlük; problem çözümü gerektiren işlerde somut veya

egosantrik düşüncenin ötesine geçmeme ile kendini gösterir. Değerlendirmenin temeli: Benzerlik ve atasözlerini yorumlama sorularına verilen yanıtlar ve görüşme sırasında soyuta karşı somut modelin kullanımıdır.
1. Yok: Tanıma uymaz.
2. Minimal: Şüpheli patoloji. Normalin üst sınırında olabilir.
3. Hafif: Daha güç atasözlerini harfi harfine veya kişiselleştirerek yorumlama eğilimindedir ve oldukça soyut veya uzaktan bağlantılı kavramlarda sorunları olabilir.
4. Orta: Genellikle somut modeli kullanır. Atasözleri ve bazı kategorilerde güçlükleri vardır. İşlevsel yönlere ve göze çarpan özelliklere kayma eğilimindedir.
5. Orta/şiddetli: Somut yöntemle primer olarak ilgilenir, çoğu atasözünde ve birçok kategoride güçlük gösterir.
6. Şiddetli: Herhangi bir atasözü veya figüratif ifadenin soyut anlamını kavrayamaz ve sadece en basit benzerlikleri sınıflayabilir. Düşünce ya boştur veya işlevsel yönler, göze çarpan özellikler ve idiosenkratik yorumlara kilitlenmiştir.
7. Aşırı şiddetli: Sadece somut düşünme modelini kullanabilir. Atasözlerini, sık karşılaşılan mecaz veya benzerlikleri ve basit kategorileri hiç anlamaz. Göze çarpan ve işlevsel nitelikler dahi sınıflamaya temel olmaz. Belirgin kognitif kaybı olduğu için görüşmeciyle minimal ilişkiye dahi giremeyen kişiler bu sınıfa girer.

N6. Konuşmanın spontanitesinin ve akıcılığının kaybı:
Apati, irade kaybı, savunmacılık veya kognitif defisitle ilgili olarak iletişimin normal akışında azalma. Bu sözel interaksiyonel süreçte akıcılığın ve verimliliğin azalması ile ortaya çıkar. Değerlendirmenin temeli: Görüşme sırasında gözlenen kognitif-verbal süreçtir.
1. Yok: Tanıma uymaz.
2. Minimal: Şüpheli patoloji. Normalin üst sınırında olabilir.
3. Hafif: Konuşma çok az insiyatif gösterir. Hastanın yanıtları kısa ve detaysız olma eğilimindedir. Görüşmeci tarafından direkt ve yol gösterici sorular sorulması gerekir.
4. Orta: Konuşma özgür akışını kaybetmiştir ve düzensizdir; hatta aksar. Sıklıkla yeterli yanıtları alabilmek ve konuşmada ilerlemek için yol gösterici sorular gereklidir.
5. Orta/şiddetli: Hasta belirgin spontanite kaybı gösterir, görüşmecinin sorularına 1-2 kısa cümle ile yanıt verir.
6. Şiddetli: Hastanın yanıtları birkaç kelime veya kısa cümlelerle sınırlıdır. Konuşmadan kaçınmaya veya kısaltmaya çalışır (Örn., "Bilmiyorum" "Söyleme

özgürlüğüm yok"). Bunun sonucu olarak konuşma ciddi olarak bozulur ve görüşme çok verimsizdir.
7. Aşırı şiddetli: Verbal yanıtlar hastanın arasıra söylediği tek tük sözcükle sınırlıdır. Konuşmayı imkansız kılar.

N7. Stereotipik Düşünce:
Düşüncede akıcılık, spontanite ve esnekliğinde azalma, rijid, tekrarlayıcı veya kısır düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmenin temeli: Görüşme sırasında gözlenen kognitif verbal süreçtir.
1. Yok: Tanıma uymaz.
2. Minimal: Şüpheli patoloji. Normalin üst sınırında olabilir.
3. Hafif: Tutum veya inançlarda biraz rijidite görülür. Hasta alternatif durumları gözönüne almayı reddedebilir veya bir fikirden diğerine geçmede güçlükleri olabilir.
4. Orta: Konuşma tekrarlayıcı bir tema etrafında döner, bunun sonucu yeni bir konuya geçmede güçlük vardır.
5. Orta/şiddetli: Düşünce rijiddir ve görüşmecinin tüm çabalarına rağmen konuşma yalnızca 2 veya 3 baskın konuyla sınırlı olacak derecede tekrarlayıcıdır.
6. Şiddetli: İstekler, ifadeler, fikirlerin kontrol edilemez tekrarı ile konuşma ileri derecede bozulur.
7. Aşırı şiddetli: Düşünce, davranış ve konuşmada sabit fikirler veya kısıtlı cümleciklerin sürekli tekrarı baskındır. Bu ileri derecede rijiditeye uygunsuzluğa ve hastanın iletişiminde sınırlılığa yol açar.

Manchester Skalası
(Hyde CE.The Manchester Scale. A standardised psychiatric assessment for rating chronic psychotic patients. Br J Psychiatry Suppl. 1989, 7:45-8.)

Değerlendirme:
0. Yok 1. Hafif 2. Orta 3. Belirgin 4. Şiddetli

Sorulara verilen yanıtlara göre değerlendirme:
Deprese
Anksiyeteli
Tutarlı
Halüsinasyonlar

Gözleme göre değerlendirme:
Konuşma inkoheran ve konu dışı

Yoksul konuşma, mutizm
Düzleşmiş affekt
Uygunsuz affekt
Psikomotor retardasyon

Yan Etkiler:
(0: Yok, 1: hafif, 2: Belirgin)
Tremor
Rijidite
Distonik reaksiyonlar
Akatizi
Görme güçlükleri
Diğer (Belirtin)
5 Puanlık Skalanın Kullanım Kılavuzu:
Bu dereceleme sırasında psikiyatristin, hastanın her özel alanı hakkında global değerlendirmeyi kendi klinik yargısını kullanarak yapması beklenir. Örn/Depresyonu derecelendirirken değerlendirmeci, hastanın görüşme sırasındaki hal ve davranışları ile hasta tarafından verilen depresyon öyküsüne, depresyonun şiddeti ile ilgili kendi klinik gözlemine dayanmalıdır. Depresyon iteminde alınmış (2-3 veya 4) şiddetindeki bir puan, esas tanının afektif bir hastalık olmasını gerektirmez.

5 Puanlı Skala İçin Genel Kurallar:
0. Yok: Bu puan o maddeye ait herhangi bir bulgu yoksa verilir.
1. Hafif: Söz konusu madde ile ilgili bazı kanıtlar olduğu halde, bu patolojik kabul edilmediğinde verilir.
2. Orta: İlgili madde patolojik kabul edilebilecek derecededir.
3. Belirgin: Bireysel tanımlara bak.
4. Şiddetli: Bireysel tanımlara bak

Depresyon:
Bu madde görüşme sırasında, gözlenen davranışın da ötesinde, mahzun duruş, üzgün görünüş, ümitsiz tavır da değerlendirilmelidir (depresyonun tümden değerlendirmesini ifade eden bir klinik derecelendirme olmalıdır ve afektif anormalliğin, mental duruma yaptığı etki de ölçülür). Görüşme sırasında gözlenen depresyonla son hafta yaşandığı bildirilen disforik mizaç arasında zıtlık varsa, değerlendirme daha baskın olan lehine yapılmalı.
0. Yok: Görüşmede normal tavır ve davranış gözlenir. Depresif fenomenler mevcut değildir.
1. Hafif. Depresyona ait bazı kanıtlar olsa dahi (arasıra kederlilik, enerji kaybı

v.s.) değerlendirmeci bunu patolojik kabul etmez, veya klinik depresyona varmayan mizaç özelliği olarak kabul eder.
2. Orta. Hastanın klinik olarak depresyonda olduğu düşünülür. Fakat depresyon hafif derecededir. Bir önceki hafta, hastada önemli bir sıkıntı yaratmış olabilir. Hastanın her zamanki benliğinden önemli bir uzaklaşma olarak arasıra ortaya çıkan deprese duygular vardır.
3. Belirgin: Hastanın klinik olarak depresyonda olduğu düşünülür, belirgin düzeydedir; veya sıkça depresse duygular 2 numarada tanımladığı şekilde vardır, ya da arasıra depresyonun neden olduğu aşırı sıkıntı vardır.
4. Şiddetli: Hastanın klinik olarak aşırı derecede depresyonda olduğu düşünülür. Major depresif fenomenler bulunmalıdır (Kuvvetli intihar fikirleri, kontrol edilemeyen ağlama vs.); veya bir önceki hafta depresyon hastada sıklıkla aşırı bir sıkıntı yaratmıştır.

Anksiyete:
Görüşmede değerlendirmecinin gözlemlediği direkt anksiyeteye ek olarak, söz konusu mental duruma morbid anksiyetenin katkıları konusunda değerlendirmeci görüşünü ifade etmelidir (sempatik aşırı aktivitenin bazı fizyolojik belirtileri, nemli avuç, hafif tremor, deride kabartılar olabilir). Eğer anksiyetenin derecesi motor ajitasyon olacak kadar yüksekse, en az 3 puan (belirgin) verilir. Eğer görüşmede gözlenen anksiyete ile bir önceki hafta ifade edilen anksiyete arasında zıtlık varsa baskın olan değerlendirilmelidir.
0. Yok: Görüşmede normal mizaç.
1. Hafif: Hastanın gösterdiği gerginlik, ya patolojik boyutlara ulaşmayan mizaç özelliği, ya da o görüşme ortamına makul bir tepki olarak düşünülebilir.
2. Orta: Hastanın hafif derecede, klinik olarak anlamlı anksiyete veya gerginlik gösterdiği düşünülür; veya bir önceki hafta belirgin sıkıntıya neden olacak derecede anksiyete birkaç kez ortaya çıkmıştır.
3. Belirgin: Hastanın klinik olarak belirgin derecede anksiyete veya gerginlik sergilediği düşünülür. Hasta görüşme konusunda çekingen olabilir ve güvenceye ihtiyaç duyabilir, fakat anksiyeteye bağlı olarak görüşme zaman zaman kesilir. Hafif derecede motor ajitasyon eşlik edebilir; veya anlamlı derecede sıkıntıya yol açacak anksiyete bir önceki hafta sık sık ortaya çıkmıştır; ya da anksiyete söz konusu bireyde bir önceki hafta zaman zaman aşırı sıkıntıya yol açmıştır.
4. Şiddetli: Hastanın klinik olarak aşırı derecede anlamlı anksiyete veya gerginlik gösterdiği düşünülür. Hasta gevşeyemeyebilir veya görüşmede anksiyeteye bağlı olarak önemli kopukluklar olabilir. Belirgin derecede motor ajitasyon eşlik edebilir veya muhtemel olaylar hakkında korku dolu bir zihinsel meşguliyeti vardır; veya anksiyete bir önceki hafta birey için sık sık aşırı sıkıntı yaratmıştır.

Düzleşmiş ve uygunsuz affekt:
Düzleşme hastanın emosyonel yanıtlarındaki çeşitlilikte bir azalmayı ifade eder. Hasta öyküyü anlattığı sırada olayların etkilerini aktaramaz ve kendisine yakın kişilerden söz ederken herhangi bir sıcaklık veya duygulanım taşımaz.
0. Yok: Görüşme sırasında normal afekt.
1. Hafif: Hasta emosyonel olarak yüklü konuları tartışırken kısa yanıt verebilir, isteksiz olabilir. Fakat değerlendirmeci bunun bir hastalık işaretinden ziyade mizacın etkisi olduğunu düşünür.
2. Orta: Emosyonel yanıtlarda hafif derecede klinik anlamı olan bozulma. Önemli konuları tartışırken emosyonel tonda belirgin kayıp; veya görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan uygunsuz emosyonel yanıtlar.
3. Belirgin: Emosyonel yanıtların klinik olarak belirgin derecede bozulması. Gösterilen herhangi bir sıcaklık veya duygulanım yok. Öyküyü verirken olayların etkisini aktaramaz, gelecekle ilgili herhangi bir kaygı ifade etmez; veya sık sık hafif derecede uygunsuz yanıtlar ya da zaman zaman ciddi derecede uygunsuzluk görülür.
4. Şiddetli: Emosyonel yanıtta klinik olarak ileri derecede bozulma. Her ne olursa olsun emosyonel yanıt yok; veya sık sık ciddi bir uygunsuzluk var. Hasta görüşmeyi bozacak tarzda künt ve yüzeyseldir veya uygunsuz gülmeleri vardır.

Psikomotor Retardasyon:
0. Yok. Görüşme sırasında normal tavır ve konuşma. Sorular uygun biçimde, spontan şekilde ve değişen yüz ifadeleri ile yanıtlanır.
1. Hafif: Yavaşlık veya spontanitede azalma olmasına rağmen değerlendirmeci bunun ayrı bir mizaç özelliği olduğunu veya belirgin patoloji düzeyine ulaşmadığını düşünür.
2. Orta: Değerlendirmeci görüşme sırasında yavaşlık veya spontanite kaybı saptar ve bunu psikiyatrik hastalığa atfeder. Yalnızca klinik olarak saptanabilir. Soruları yanıtlamada gecikme olursa ve görüşmeci bunu hastanın bir mizaç özelliği yerine morbid bir mental durumun parçası olduğunu düşünürse bu skor verilir.
3. Belirgin: Görüşme sırasında psikiyatrik hastalığa bağlanabilecek psikomotor yavaşlama kolaylıkla saptanır ve hastanın hali hazırdaki mental durum anormalliklerine neden olacağı düşünülür.
4. Şiddetli: İleri derecede psikomotor retardasyon mevcuttur.

Hezeyanlar:
0. Yok: Görüşme sırasında bir anormallik saptanmaz.
1. Hafif: Egzantrik inanışlar ve önemsiz yanlış yorumlamalar Örn/ kötü havanın nükleer tesislere bağlı olduğu inancı, batıl inançlar, dini gruplar v.s.

2. Orta: Aşırı değerlendirilmiş fikirler ve referans fikirleri, bariz yanlış yorumlamalar, özel anlamlar.
3. Belirgin: Kişi bir önceki ay bariz hezeyanlar veya hezeyanlı algılamalar tanımlar, fakat hala bu inançları taşıdığını inkar eder; veya hezeyanlı fikirlerini ifade eder fakat bunlar çok kuvvetli veya düzeltilemez değildir.
4. Şiddetli: Bariz hezeyanlar mevcuttur ve hasta halen bunlara inanmaktadır.

Halüsinasyonlar:
Değerlendirmeci halüsinasyonların bir önceki hafta ortaya çıkıp çıkmadığını; eğer öyleyse gerçek mi yoksa pseudohallusinasyonlar mı olduğuna karar vermeli ve bunların sıklığını belirlemelidir.
0. Yok : Halüsinasyona ait bir kanıt yok.
1. Hafif: Değerlendirmeciye bildirilen halüsinatuar yaşantılar bariz olarak morbid, hipnografik halüsinasyonlar, önceden algılanmış objelerle ilgili hayaller ve illüzyonlar değildir.
2. Orta: İşitsel ve görsel pseudohalüsinasyonlar; içgörü bulunan halüsinasyonlar örn/bir kaybı takiben ortaya çıkan.
3. Belirgin: Gerçek halüsinasyonlar bir önceki hafta, fakat seyrek olarak ortaya çıkmıştır.
4. Şiddetli: Gerçek halüsinasyonlar bir önceki hafta sıklıkla ortaya çıkmıştır.

Enkoherans ve konuşmanın bağlantısızlığı:
0. Yok: Düşünce bozukluğuna dair bir kanıt yoktur.
1. Hafif: Yanıtlar bazen tuhaf olmakla birlikte, anormallik düşünce bozukluğu dedirtecek düzeyde değildir. Her zaman fikirler arasındaki bağlantıyı anlamak mümkündür.
2. Orta: Zaman zaman düşünce bozukluğuna ait belirtiler vardır, fakat hasta diğer yönlerden tutarlıdır.
3. Belirgin: Düşünce bozukluğunun belirtileri sıklıkla mevcuttur, fakat hastayla anlamlı bir iletişim kurulabilir; veya bir çok kereler inkoheransla giden konuşma epizodları ortaya çıkar.
4. Şiddetli: Yönlendirici çağrışımların bulunmayışına bağlı olarak yanıtları izlemek güçtür. Konuşma sıklıkla enkoherandır, herhangi bir anlam çıkarılamaz.

Konuşmanın yoksulluğu, mutizm:
0. Yok: Konuşma nitelik ve şekil olarak normaldir.
1. Hafif: Hasta yalnızca kendisiyle konuşulduğunda konuşur ve kısa yanıtlar verme eğilimindedir.
2. Orta: Arasıra güçlükler veya sessizlikler olur, fakat görüşmenin çoğu

kesilmeden ilerler, veya konuşmada muğlaklık, duraksama veya yanıtların kısalığı nedeniyle aksama olur.
3. Belirgin: Tek heceli yanıtlar, sık sık uzun duraklamalar ya da hiç yanıt verememe; veya konuşmanın miktarı yeterli fakat yanıtlar yavaş ve duraklayarak, içerikten yoksun tekrarlayıcı ya da gezici. Anlamlı bir konuşma nerdeyse imkansız.
4. Şiddetli: Görüşme boyunca suskun veya 1-2 sözcük söyler; veya sürekli ağzının içinde mırıldanır.

SAPS (Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği)
(Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, IA: The University of Iowa, 1984)

Halüsinasyonlar:
1) İşitme halüsinasyonları: Hasta başkalarının duymadığı sesler, gürültüler veya başka sesler duyduğunu bildirir.
2) Yorumlayıcı sesler: Hasta davranış ve düşüncelerini yorumlayan sesler duyduğunu söyler.
3) Aralarında konuşan sesler: Hasta iki veya daha fazla kişinin aralarında konuştuklarını söyler.
4) Somatik veya dokunma halüsinasyonları: Hasta vücudunda garip fizik duyumsamalar olduğunu söyler.
5) Koku halüsinasyonları: Hasta başkalarının fark etmediği olağan dışı kokular duyduğunu söyler
6) Görme halüsinasyonları: Hasta gerçekte var olmayan şekil veya insanlar görür.
7) Halüsinasyonların bütünsel derecelendirmesi: Bu derecelendirme halüsinasyonun süresi ve ciddiyeti, hastanın yaşamına olan etkisi gözönüne alınarak yapılmalıdır.

Hezeyanlar:
1) Kötülük görme hezeyanları: Hasta kendine komplo hazırlandığına veya bir biçimde kötülük yapılacağına inanır.
2) Suçluluk ve günahkarlık hezeyanları: Hasta, bazı kötü günahlar işlediğine veya bazı affedilmez şeyler yaptığına inanır.
3) Büyüklük hezeyanları: Hasta özel güç veya yeteneklerinin olduğuna inanır.
4) Dinsel hezeyanlar: Hasta dinsel nitelikli asılsız inançları ile aşırı biçimde uğraşır.
5) Somatik hezeyanlar: Hasta her nasılsa vücudunun hasta, anormal veya değişmiş olduğuna inanır.

6) Alınma hezeyanları: Hasta önemsiz işaret veya olayları üzerine alınır veya bunlardan özel anlamlar çıkarır.
7) Kontrol edilme hezeyanları: Hasta duygu ve hareketlerinin bazı dış güçlerce kontrol edildiğine inanır.
8) Düşünce okunması hezeyanı: Hasta duygu ve düşüncelerinin insanlar tarafından okunduğuna veya bilindiğine inanır.
9) Düşünce yayınlanması hezeyanı: Hasta düşüncelerinin yayınlandığına inanır, bu yüzden kendisi ve başkaları bunları duyabilir.
10) Düşünce sokulması: Hasta düşüncelerinin kendisine ait olmadığına, dışarıdan aklına sokulduğuna inanır.
11) Düşünce çekilmesi: Hasta düşüncelerinin kafasından alındığına inanır.
12) Hezeyanların bütünsel derecelendirilmesi
Bu derecelendirme hezeyanların süresi ve sebat edişi ve hastanın yaşamına olan etkisi dikkate alınarak yapılır.

Garip Davranış:
1) Giyim ve görünüş: Hasta olağandışı tarzda giyinir ve diğer garip şeylerle görünümünü değiştirir.
2) Sosyal ve cinsel davranış: Hasta, olağan sosyal normlara göre uygunsuz şeyler yapabilir. Örn. Ortalıkta mastürbasyon
3) Saldırganlık ve taşkın davranış: Hasta, sıklıkla önceden kestirilemeyen saldırgan ve taşkın davranışlar gösterebilir.
4) Tekrarlayıcı veya stereotipik davranış: Hasta tekrar tekrar yapmak zorunda olduğu tekrarlayıcı hareketler veya merasimler geliştirebilir.
5) Garip davranışın bütünsel derecelendirilmesi: Bu derecelendirme, davranışın tipini ve sosyal normlardan sapma derecesini yansıtmalıdır.

Formal Düşünce Bozukluğu:
1) Düşüncenin raydan çıkması (derailment): Fikirlerin bir diziden diğerine dolaylı bağlantılı veya bağlantısız olarak kayıp gittiği konuşma şekli
2) Teğetleme: Dolaylı veya konu dışı tarzda sorulara yanıt verme
3) Dikişsizlik: Zaman zaman esas olarak anlaşılamayan konuşma şekli
4) Mantık dışılık: Mantıksal olarak izlenemeyen sonuçlar çıkarılan konuşma şekli
5) Çevresel konuşma: Hedef düşünceye ulaşması çok dolambaçlı olan ve geciken konuşma şekli
6) Basınçlı konuşma: Hastanın konuşması hızlı ve durdurulması güçtür. Konuşma miktarı normalden çok fazladır.
7) Çelinebilir konuşma: Çevresel uyaranlarca hastanın konuşması çelinebilir.
8) Ses çağrışım kelime seçimine anlamsal ilişkilerden daha çok ses

benzerliklerinin yön verdiği konuşma şekli
9) Bütünsel derecelendirme: Bu bütünsel derecelendirme anormalliğin derecesini ve kişinin ilişki kurma yeteneğini etkileme derecesini yansıtmalıdır.

SANS (Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği)
(Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, University of Iowa, 1983)

Afektif Düzleşme veya Küntleşme:
1) Değişmeyen yüz ifadesi: Yüzü cansız görünür ve söylemin emosyonel içeriğine paralel olarak normalde umulandan daha az değişir
2) Azalmış kendiliğinden hareketler: Hasta çok az hareket eder veya hiç kendiliğinden hareket etmez. Konumunu değiştirmez, ekstremitelerini oynatmaz.
3) Anlamlı jestlerin yokluğu: Hasta fikirlerini ifade etmede bir yardımcı olarak vücut konumunu değiştirmez ve el jestlerini kullanmaz.
4) Zayıf göz ilişkisi: Hasta göz ilişkisinden kaçınır ve konuşması esnasında bile boşluğa dalgın dalgın bakar.
5) Affektif yanıtsızlık: Hasta uyarıldığında gülme veya gülümseme göstermez
6) Uygun olmayan affekt: Hastanın affekti basit bir biçimde düz veya küntleşmiş olmaktan daha çok uygunsuz veya uyumsuzdur.
7) Sesteki esnekliğin yokluğu: Hasta sesle ilgili normal vurgu kalıplarını kullanmaz ve sık olarak tekdüze bir biçimde konuşur.
8) Afektif düzleşmenin bütünsel derecelendirilmesi: Bu derecelendirme özellikle affektif yanıtsızlık, göz ilişkisi, yüz ifadesi ve sesteki esneklik başta olmak üzere, tüm belirtilerin şiddeti üstüne yoğunlaşmalıdır.

Alogia:
1) Konuşma yoksulluğu: Hastanın sorulara yanıtları nicelik olarak yetersizdir; kısa, somut ve özensiz olma eğilimi gösterir.
2) Konuşma içeriğinin yoksulluğu: Hastanın yanıtları nicelik olarak yeterlidir ancak muğlak, aşırı somut veya aşırı genel olma eğilimindedir ve çok az bilgi aktarır.
3) Blokaj: Hasta, kendiliğinden veya bu konu hatırlatıldığında düşünce dizisinin kesintiye uğradığını ifade eder.
4) Artmış yanıt süresi: Hasta soruları yanıtlamak için fazla zamana gereksinme duyar. Bu konunun hatırlatılmasıyla hastanın sorunun farkında olduğu görülür.
5) Alogianın bütünsel derecelendirilmesi: Alogianın asıl özellikleri konuşma ve içerik yoksulluğudur.

İsteksizlik-Apati:
1) Üst-baş özeni ve temizlik: Hastanın elbiseleri dökük, saçık veya kirli olabilir. Saçları yağlanmış ve temizlenmemeye bağlı kokuyor olabilir.
2) İş veya okulda sebatsızlık: Hastanın iş arama ve sürdürmede, okul ödevlerini yapmada, evi temizlemede güçlükleri vardır. Eğer hastanede bulunuyorsa, toplu oyun oynama gibi koğuş etkinliklerine katılmaz.
3) Fiziksel anerji: Hasta fiziksel olarak hareketsiz olma eğilimindedir. Saatlerce oturabilir ve hiçbir kendiliğinden hareket göstermeyebilir.
4) İsteksizlik-apatinin bütünsel derecelendirilmesi: Eğer özellikle belirgin ise asıl ağırlık bir veya iki belirtiye verilmelidir.

Anhedoni-Asosyallik:
1) Eğlenceli ilgi ve etkinlikler: Hastanın ilgileri çok az veya hiç yoktur. Bu ilgilerin hem niteliği hem de niceliği dikkate alınmalıdır.
2) Cinsel etkinlik: Hasta cinsel ilgi ve etkinlikte bir azalma gösterebilir veya etkin olduğunda da zevk almada bir azalma vardır.
3) Yakınlık ve dostluk kurma yeteneği: Hasta özellikle karşı cinsle ve ailesiyle olmak üzere yakın veya dostça ilişkiler kurmada bir yeteneksizlik sergiler.
4) Arkadaş ve akranlarla ilişkiler: Hastanın çok az arkadaşı vardır veya hiç yoktur. Bütün zamanını yalnız geçirmeyi tercih eder.
5) Anhedoni-asosyalliğin bütünsel derecelendirilmesi: Bu derecelendirme hastanın yaşı, aile durumu v.b. dikkate alınarak yapılmalıdır.

Dikkat:
1) Sosyal dikkatsizlik: Hasta ilgisiz görünür. Uyuşturucu madde etkisindeymiş gibi bir görünüm sergiler.
2) Mental durum testleri esnasındaki dikkatsizlik: Yedi rakamıyla yapılan çıkarma testi (en az beş çıkarma işlemi olmalıdır) veya "DÜNYA" sözcüğünün harflerini geriye doğru sayma testi. Skor 2: Bir hata, Skor 3: İki hata, Skor 4: üç hata.
3) Dikkatin bütünsel derecelendirilmesi: Bu derecelendirme, klinik olarak ve test incelemelerinde hastanın yoğunlaşmasını ayrıntılı olarak değerlendirmelidir.

NES (Nörolojik Değerlendirme Ölçeği)
(Buchanan RW, Heinrichs DW. The neurological evaluation scale (NES): A structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. Psychiatry Research, 1989,27:335-350)

1) Ardısıra Yürüyüş
Talimat: Kişiden düz bir çizgi üzerinde, normal biçimde (bir ayağının parmaklarını kaldırmadan diğerinin topuğuna basarak) 12 adım yürümesi istenir.

Değerlendirme:
0: Yürüyüşü hiç yanlış adım olmadan tamamlar
1: Toplam olarak 1 veya 2 yanlış adım atar.
2: 3 veya daha fazla yanlış adım, sendeleme veya düşme vardır.

2) Romberg Testi
Talimat: Kişiden gözleri kapalı, kolları yere paralel, parmakları birbirinden ayrılmış halde durması istenir. Bu konumunu 1 dakika sürdürmesi gereklidir.
Değerlendirme:
0:Görece stabil, çok az bir sallanma vardır.
1:Belirgin bir sallanma vardır.
2: Kişi dengesini korumak için adım atar veya düşer.
3) Denetlenemeyen

3) Hareketler (Adventitious overflow)
Talimat: Rombergdeki gibidir.
Değerlendirme:
0: Parmaklarda, ellerde veya kollarda hiç hareket yoktur.
1: Yalnızca parmaklarda ortaya çıkan düzensiz bir sallanma hareketi vardır.
2: Bu düzensiz sallanma ellere ve/veya kollara da yayılmıştır.

4) Tremor
Talimat: Rombergdeki gibidir.
Değerlendirme:
0: Tremor yoktur.
1: Hafif, ince bir tremor vardır.
2: Belirgin, ince veya kaba bir tremor vardır.

5) Serebral dominans
El baskınlığı, ayak baskınlığı ve göz baskınlığı için ayrı ayrı değerlendirilir.

6) İşitsel-görsel bütünlük
Talimat: Kişiden, 12.5 cm X 17.5 cm lik bir kart üzerinde işaretlenmiş 3 farklı nokta grubundan birisiyle tıklatma sesleri grubunu eşlemesi istenir. Kişiye tıklatma işlemi sırasında gözlerini kapaması söylenir. Kişinin direktifi anladığından emin olmak için öncelikle 3 alıştırma yapılır.
Değerlendirme:
0: Hata yoktur.
1: Bir hata vardır.
2: İki veya daha fazla hata vardır.

7) Stereognozis

Talimat: Kişiden gözleri kapalıyken eline yerleştirilen bir nesneyi tanıması istenir. Nesneyi bir eliyle hissetmesi ve gerektiği kadar çok zamanı kullanması söylenir. Eğer kişi nesneyi adlandıramıyorsa, ne amaçla kullanıldığını tanımlaması istenir. Kişiden daha önce yapılmış el baskınlığı değerlendirilmesine uygun olarak, baskın elle başlaması veya eğer karma el baskınlığı mevcutsa yazı yazdığı elini kullanması istenir.

Değerlendirme:

0: Hiç hata yoktur

1: Bir hata vardır.

2: Birden fazla hata vardır.

8) Grafestezi

Talimat: Kişiden gözleri kapalıyken işaret parmağının ucuna yazılan sayıyı teşhis etmesi istenir. Ellerin düzeni/sırası stereognozisteki gibidir.

Değerlendirme:

0: Hiç hata yoktur

1: Bir hata vardır.

2: Birden fazla hata vardır.

9) Yumruk - halka testi

Talimat: Kişiden, masa üstüne yumruk biçiminde koyduğu elini, başparmağı ve işaret parmağının uçları birbirleriyle temas halinde iken, kalan üç parmağı ileriye uzatılmış halde halka biçimine getirmesi istenir. El pozisyonundaki her değişiklik arasında elini dikey pozisyona getirmesi istenir. Eğer kişi hareketi tam olarak veya uygun biçimde yapamıyorsa test sonlandırılır; talimatlar tekrarlandıktan sonra yeniden başlatılır. Kişi elin her pozisyonunu 15 kez tekrarlamalıdır.

Değerlendirme:

0:İlk tekrar sonrası önemli bir hareket bozukluğu yoktur, hatalar halka pozisyonunda parmakların yetersiz biçimde ileriye uzatılmasıyla sınırlıdır ve yumruk pozisyonundan halka pozisyonuna geçişteki duraksama ikiden fazla değildir ve yumruk halka karışıklığı birden fazla değildir.

1:İlk tekrar sonrası önemli bir bozukluk veya tam durma yoktur, yumruktan halkaya geçişteki duraksama ikiden daha fazladır, hareketin düzgün ve istikrarlı akışını koruma ve sürdürmede güçlük vardır, 3 ila 4 yumruk/halka karışıklığı vardır, veya toplam hata 3'tür fakat hiçbir durumda 4'ten fazla değildir.

2:Harekette önemli bir bozulma, veya tam bir durma, veya 4'ten daha fazla yumruk/halka karışıklığı veya duraksama vardır.

10) Yumruk - kenar-avuç içi testi

Talimat: Kişiden, düzgün ve istikrarlı ritmik hareketlerle masaya yumruğunun kenarı, elinin kenarı ve avuç içi ile dokunması istenir. Kişi her el pozisyonunu değiştirme esnasında masanın yüzeyi ile temasını kesmeli ve elini tam fleksiyonda geri çekmelidir. Bu dizi 15 kez tekrarlanmalıdır.

Değerlendirme:

0: İlk tekrar sonrası önemli bir bozukluk yoktur. Hatalar bir pozisyondan diğerine geçişte iki duraksamadan daha fazla değildir ve el pozisyonunda birden daha fazla hata yoktur.

1: İlk tekrar sonrası önemli bir bozukluk veya hareketin tam bir durması yoktur. Bir pozisyondan diğerine geçişte iki duraksamadan daha fazlası, hareketin düzgün ve istikrarlı akışını koruma ve sürdürmede güçlük, 3 ila 4 pozisyon karışıklığı, veya toplam 3 ila 4 hata vardır.

2:Harekette önemli bir bozukluk, veya tam bir durma, veya 4 pozisyon karışıklığından daha fazlası vardır.

11) Ozeretski testi

Talimat: Kişi birisi avuç içiyle, diğeri yumruk biçiminde, her iki elini masaya koyar. Daha sonra aynı anda ve düzgün bir biçimde ellerinin pozisyonunu değiştirmesi istenir. Bu hareket 15 kez tekrarlanır.

Değerlendirme:

0: İlk tekrar sonrası harekette önemli bir bozukluk yoktur. Hatalar bir pozisyondan diğerine geçişte iki duraksamadan ve el pozisyonundaki bir hatadan daha fazla değildir.

1: İlk tekrar sonrası harekette önemli bir bozukluk veya tam bir durma yoktur, bir pozisyondan diğerine geçişte iki duraksamadan daha fazlası, hareketin düzgün ve istikrarlı akışını sürdürmede güçlük, 3 ila 4 pozisyon karışıklığı, veya toplam 3 hata vardır, fakat 4 hatadan fazla değildir.

2: Harekette önemli bir bozulma veya tam bir durma, 4'den fazla duraksama veya pozisyon karışıklığı vardır.

12) Hafıza

Talimat: Kişiye 4 sözcük söylenir ve hemen bunları tekrar etmesi istenir. Eğer 4 sözcüğü tam olarak tekrar edemiyorsa, tekrar yinelenir. Eğer sözcüklerin toplam olarak 3 kez söylenmesinden sonra da 4 sözcüğü hatırlayamıyorsa test sonlandırılır ve kişiye itemin her iki parçası için 2 verilir. Eğer kişi sözcükleri ilk veya iki ardarda söyleme sonrası tekrarlayabiliyorsa kişiden sözcükleri hatırda tutması söylenir ve görüşme boyunca 2 kez tekrar edeceği söylenir. Kişiden 5. ve 10. dakikalarda sözcükleri hatırlaması istenir.

Değerlendirme:

0: Bütün sözcükleri hatırlar
1: 3 sözcüğü hatırlar
2: 3'den daha az sözcüğü hatırlar.

13) Ritm tutma testi (Kısım A)
Talimat: Kişiye gözleri kapalıyken duyduğu tıkırtıları tam olarak tekrar etmesi söylenir. Kişi tekrar sırasında gözlerini açabilir.
Değerlendirme:
0: Hata yoktur
1: Ya yumuşak ve sert sesler, ritimler arasında ayrım yapamaz, ya da tıkırtıların sayısında 1 hata yapar.
2: 1 hatadan daha fazlası vardır.

13) Ritm tutma testi (Kısım B)
Talimat: Kişiden öğretildiği gibi bir tıkırtı dizisini yapması istenir.
Değerlendirme:
0: Hata yoktur
1: 1 hata vardır
2: 1'den fazla hata vardır .

14) Hızla birbirini takip eden hareketler
Talimat: Kişiden ellerini avuç içleri içe gelecek biçimde dizlerinin üstüne yerleştirilmesi istenir. Baskın eliyle harekete başlaması ve birbirini takip eden bir silsile içinde, elinin içi ve sırtıyla bacağına vurması istenir. Kişi hareketi aynı anda tek eliyle olmak üzere her iki eliyle de 20 kez tekrarlamalıdır.
Değerlendirme:
0: Elin yerleştirilmesinde önemli bir yanlışlık, duraksama veya önemli bir hareket bozukluğu yoktur.
1: Elin yerleştirilmesinde önemli bir hareket bozukluğu yoktur, veya 1 ila 2 tereddüt veya yanlışlık vardır.
2: Elin yerleştirilmesinde önemli bir hareket bozukluğu, veya 3 ya da daha fazla tereddüt veya yanlışlık vardır.

15) Parmak-baş parmak karşılıklığı
Talimat: Kişiden her iki elini parmakları iyice açılmış şekilde ve avuç içleri birbirine bakacak şekilde bacakları üstüne koyması istenir. Kişi baskın eliyle başlar ve parmaklarının uçlarına başparmağının ucu ile dokunur. Sıra işaret parmağının serçe parmağına doğrudur. Tekrar işaret parmağına dönülür ve toplam 10 tekrar yapılır.
Değerlendirme:

0:Önemli bir hareket bozukluğu veya birden fazla yanlış yoktur.
1:Önemli bir hareket bozukluğu veya iki ila 3 ten fazla yanlış yoktur.
2:Önemli bir hareket bozukluğu vardır, veya 4 ya da daha fazla yanlış vardır.

16) Ayna hareketleri
Talimat: Kişinin eli parmak-başparmak testinde yapılmayan, parmaklar ve başparmağın paralel hareketleri açısından gözlenir.
Değerlendirme:
0: Parmakların gözlenebilir hareketleri yoktur.
1: Önemsiz, sebat etmeyen veya tekrarlayıcı olmayan hareket vardır.2:Sebat eden, özellik arzeden parmak hareketleri vardır.

17) Söndürme
Talimat: Kişi elleri dizlerinin üstünde ve gözleri kapalı oturtulur. Ya yanağına ya da eline veya her ikisine birden dokunulacağı anlatılır ve neresine dokunulduğunu söylemesi istenir. Eğer kişi tek bir dokunma bildiriyorsa, başka bir yerde dokunma hissedip hissetmediği sorulur. (Bu yalnızca ilk denemede yapılır). Takiben eşzamanlı dokunma uygulanır: Sağ yanak-sol el, sol yanak - sağ el- sol yanak - sol el, sağ yanak sağ el, her iki el ve her iki yanak olmak üzere.
Değerlendirme:
0: Hata yoktur
1: 1 hata vardır.
2: Birden daha fazla hata vardır.

18) Sağ/sol konfüzyonu (karışıklığı)
Talimat: Kişiden sağ ayağını, sol elini göstermesi, sağ elini sol omuzuna koyması, sol eliyle sağ kulağına dokunması, görüşmecinin sol dizini, sağ dirseğini göstermesi, görüşmeci kollarını çaprazladıktan sonra, sağ eliyle görüşmecinin sol elini, görüşmeci kollarını yeniden çaprazladıktan sonra da görüşmecinin sağ elini sol eliyle göstermesi istenir.
Değerlendirme:
0: Hata yoktur
1: 1 hata vardır.
2: 2 veya daha fazla hata vardır.

19) Sinkinezis
Talimat: Kişiye bir kalemin ucunu yalnızca horizontal bakış alanı içinde hareket ettiği sürece takip etmesi söylenir. Eğer kişi başını hareket ettiriyorsa, başını sabit tutması ve kalemin ucunu sadece gözleriyle takip etmesi istenir.

Değerlendirme:
0: Hiç kafa hareketi yoktur.
1: İlk denemede kafa hareketi vardır, fakat özellikle başını sabit tutması söylendikten sonra bu hareket gözlenmez.
2: Sabit tutması söylendikten sonra da kafa hareketi vardır.

20) Konverjans
Talimat: Kişiye burnuna doğru hareketi esnasında bir kalemin ucunu izlemesi talimatı verilir.
Değerlendirme:
0: Her iki göz nesneye yaklaşır.
1: Bir göz veya her iki göz tam bir konverjans yapmakta yetersizdir. Fakat yarıdan daha çok konverjans yapabilir.
2: Bir veya iki göz yarıdan daha fazla konverjans yapamaz.

21) Bakış süreksizliği
Talimat: Kişiye, bir kalemin ucuna sağ ve sol görme alanlarının horizontal planında 45 derecelik bir açı ile 30 saniye bakışlarını sabitleştirmesi talimatı verilir.
Değerlendirme:
0: Fiksasyonda sapma yoktur
1: 20 saniye sonra sapma vardır.
2: 20 saniyeden önce sapma vardır.

22) Parmak-burun testi
Talimat: Kişiden gözlerini kapaması ve kararlaştırılan parmağı ile burnunun ucuna dokunması istenir.
Değerlendirme:
0: Hiç bir intensiyonal tremor veya ıskalama yoktur.
1: Hafif tremor veya ıskalama vardır.
2: Belirgin tremor veya ıskalama vardır.

23) Glabellar refleks
Talimat: Kişiden bakışını odanın karşısındaki bir noktaya sabitleştirmesi istenir. Görme alanı dışından ve alanın üstünden yaklaşılır ve işaret parmağı ile 10 kez glabellar bölgeye hafifçe vurulur.
Değerlendirme:
0: 3 veya daha az göz kırpma vardır.
1: 4 veya 5 kez tam göz kırpma veya 6 ve daha çok kez kısmi veya tam göz kırpma vardır.

2:6 veya daha fazla tam göz kırpma vardır.

24) Burun refleksi
Talimat: Kişiye gevşemesi söylenir, ve test eden kişi işaret parmağını kişinin filtrumuna bastırır.
Değerlendirme:
0: Orbikularis orisde hiçbir kasılma veya dudak büzülmesi yoktur.
2: Orbikuların oriste herhangi bir kasılma veya dudaklarda büzülme vardır.

25) Yakalama refleksi
Talimat: Kişiden yakalaması istenir ve test eden kişinin avuç içine işaret ve baş parmakları arasına vuruşlar yapar. Bu işlem ikinci kez tekrarlanır ve bu esnada kişiden "olur" sözcüğünü geriye doğru hecelemesi istenir.
Değerlendirme:
0: Parmaklarda hiç fleksiyon yoktur.
1: İlk denemede parmaklarda hafif bir fleksiyon vardır veya ikince denemede herhangi bir fleksiyon vardır.
2: İlk denemede parmaklarda belirgin bir fleksiyon vardır.

26) Emme Refleksi
Talimat: Test eden, fleksiyona getirdiği işaret parmağının eklemini veya bir dil basacağını kişinin dudakları arasına koyar.
Değerlendirme:
0: Hiç hareket yoktur.
2: Kişinin dudaklarında bir arama veya emme hareketi vardır.

Nörolojik Değerlendirme Ölçeği

1. Ardısıra yürüyüş		0	1	2
2. Romberg testi		0	1	2
3. Denetlenemeyen hareketler	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
4. Tremor	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
5. Serebral dominans				
a) El baskınlığı	sağ			sol
b) Ayak baskınlığı	sağ			sol
c) Göz baskınlığı	sağ			sol
6. İşitsel - görsel bütünlük		0	1	2
7. Stereognosis	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2

8. Grafestezi	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
9. Yumruk - halka testi	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
10. Yumruk - kenar - avuç içi testi	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
11. Ozeretski testi		0	1	2
12. Hafıza				
a) 5. dak		0	1	2
b) 10. dak		0	1	2
13. Ritim tutma testi		0	1	2
14. Hızla birbirini takip eden hareketler	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
15. Parmak - başparmak karşılıkları	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
16. Ayna hareketleri	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
17. Söndürme		0	1	2
18. Sağ - sol konfüzyonu		0	1	2
19. Sinkinesis	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
20. Konverjans	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
21. Bakış süreksizliği	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
22. Parmak - burun testi	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
23. Glabellar		0	1	2
24. Burun refleksi		0	1	2
25. Yakalama refleksi	sağ	0	1	2
	sol	0	1	2
26. Emme refleksi		0	1	2

Defisit (Eksiklik) Sendromu Çizelgesi

(Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphs LD, Carpenter WTJr. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. Psychiatry Research 1989, 30:119–123.)

E.S.Ç 3 alt başlık içermektedir: Negatif belirtiler, eksiklik sendromu ölçütleri, kategorizasyon.

1. Negatif belirtiler:
Kısıtlı duygulanım, azalmış duygusal erim, konuşmanın yoksulluğu, ilgilerin frenlenmesi, azalmış amaç duyusu ve azalmış sosyal dürtü.
Bu 6 negatif belirtinin herbiri için, değerlendirici hastaları 0-4 aralıklı bir ölçekle değerlendirir:
0. Hastanın değerlendirilen özelIik açısından normal olduğu anlamına gelir.
1. Hastanın değerlendirilen özelIik açısından olasılıkla ancak kesin olmayan biçimde anormal olduğunu, ya da özelIiğe göre olağandışı ancak normal değişkenlik sınırları içinde olduğunu ifade eder.
2. Hastanın özelIik açısından açıkça anormal olduğu, yani normal değişkenlik sınırlarının dışında olduğu klinik yargısını gösterir.
3. Hastanın değerlendirilen özelIiğin birçok yönü açısından açık bozulma gösterdiği anlamına gelir.
4. Hastanın ciddi biçimde rahatsız (bozulmuş) olduğu anlamına gelir.
Ayrıca, herbir negatif belirtinin birincil olup olmadığı (yani hastalık sürecinin birincil özelliği mi yoksa anksiyete, ilaç etkisi, şüphecilik ve depresyon gibi hastalık süreci dışındaki etkenlere ikincil mi olduğu) ve kalıcı olup olmadığı (yani son 12 ay içinde bulunup bulunmadığı ve klinik istikrar dönemlerinde her zaman varolup olmadığı) değerlendirilir.

2. Eksiklik sendromu ölçütleri:
"DSM-IV şizofreni tanısı var mı, en az iki negatif belirtinin şiddeti 2 ya da üzeri puana sahip mi, bu negatif belirtiler birincil mi, bu negatif belirtiler bir önceki yılın görece remisyon dönemleri boyunca kalıcı özelIikte olmuş mu?” sorularına yanıt aranır.

3. Kategorizasyon:
a. Bütüncül kategorizasyon
"Değerlendirilen hasta, bütüncül olarak eksiklik sendromu tanı ölçütlerini karşılıyor mu (defisit), yoksa karşılamıyor mu (non-defisit)” sorusuna yanıt aranır. ESÇ tabelasındaki 2 puanı defisit, 3 puanı da non-defisit kategorizasyonunu temsil etmektedir.
b. Bütüncül şiddet
Hasta eksiklik sendromunun şiddeti açısından bütüncül olarak 0-4 aralıklı bir ölçekle değerlendirilir:
0. Belirgin eksiklik özellikleri bulunmamaktadır (işlevsellikte eksiklik, hastanın görece remisyon dönemlerinin birincil ve kalıcı özelliğidir).
1. İşlevsellikte eksiklik şüpheli derecededir, ya da varsa şüpheli belirginliktedir (bu puan verildiğinde, eksiklik sendromunun varlığı kabul edilmez).
2. İşlevsellikte eksiklik birçok alanda orta derecede ya da bazı alanlarda şiddetli

derecededir (2 ya da daha üzeri puan verildiğinde eksiklik sendromu kabul edilir).
3. İşlevsellikte eksiklik birçok alanda şiddetli derecede ya da bazı alanlarda çok şiddetli derecededir.
4. İşlevsellikte eksiklik bütün alanlarda şiddetli derecede ya da birçok alanda çok şiddetli derecededir.

Bölüm 26

ERKEN BAŞLANGIÇLI ŞİZOFRENİ

Prof.Dr. Meral BERKEM

Şizofreni nörogelişimsel ve/veya üzerine eklenen nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Bu iki konuda farklı görüşler ortaya atılmakla birlikte (2,3). en azından belli bir grup hastada patolojinin erken çocukluk yıllarından beri var olduğu kabul edilmektedir 4. Bu grupta, erken bebeklik yıllarından beri var olan patoloji, sinir sisteminin maturasyon süreci içinde görünür şekil almakta, çoğu olguda ancak ergenlik çağında veya ergenliğe yakın yıllarda tanıdığımız belirtilerle kendini göstermektedir.

Yeti yitimi ile yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren, kronikleşme olasılığı yüksek olan şizofreninin erken tanı ve tedavisi çok önemlidir (5,6,7).

İlk atağın tam olgunlaşmamış, gelişim, değişim süreci içinde olan sinir sisteminde yani çocukluk döneminde görülmesi belirtileri karmaşık ve müphem hale getirmektedir (8). Dolayısı ile tanı koymak her zaman çok kolay olmamakta, tedavi ertelenmekte, bireyin tüm yaşamını etkileyecek bir fırsat çoğu zaman kaçırılabilmektedir (9).

Bu bölümde, kitabın bütünlüğü açısından tekrardan kaçınmak için erken başlangıçlı şizofreninin klinik tanı ve tedavisi üzerinde durulacaktır.

Tarihçe

Çocukluk çağı şizofrenisinin tarihini elbette diğer psikozların, hatta tümüyle psikiyatrinin tarihinden ayırmak mümkün değildir. Dolayısı ile bugünkü terminolojiye yakın, anlaşılır bilgiler 19. yüzyıldan itibaren başlamaktadır.

19. yüzyılın ilk yarısında anormal davranış gösteren çocuklarla ilgili olgu sunumlarına rastlanmaktadır. 1809'da Haslan 'durdurulamayan progresif mental yıkım' tablosu olan çocuklardan söz etmektedir. 1845'de görsel varsanıları olan bir çocuk rapor edilmiştir. 1860'da Morel'in 14 yaşında erkek çocukta erken bunamayı tanımlayan yazısı vardır.

Bu tarihlerden itibaren yayınların ve çocukluk çağı şizofrenisi ile ilgili bilgilerin daha sistemli olduğu görülmektedir. Erişkinlerde görülen psikiyatrik bozuklukların çocukluk çağında da olabileceği görüşü kabul edilmiştir. Ruhsal

patolojinin görülebilmesi ve belirti verme şeklinin gelişim basamakları ile ilişkili olabileceği anlaşılmıştır. Ireland 1898'de belirtilerin yaş ve gelişimsel düzeyle değiştiğini bildirmiştir. Varsanı, takıntı ve sanrıların ileri yaşlarda ortaya çıktığı, Ruhsal hastalıkların 16 yaşından sonra daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür. 1892'de Schöntal 10 çocukluk psikozu olgusu tanımladığını bildirmiştir.

Yüzyılın sonuna doğru psikotik çocuklarla ilgili yayınlar artmış, ergenlik çağının başlı başına ruhsal bozuklukların arttığı bir dönem olduğu ifade edilerek 'gelişimsel', 'ergenlik' ruhsal bozuklukları sıklıkla tanımlanmaya başlamıştır. Ruhsal sorunların erken bunama ve manik depresif hastalık için predispozisyon oluşturduğu önemli bir dönem olarak kabul edilmiştir.

1871'de Hecker tarafından hebefreni, 1874'de Kahlbaum tarafından ergenlerde progresif yıkımla giden 'katatoni' tanımlanmıştır.

1898'de Kraeplin erken bunamanın ergenlik çağında başlıyabileceğinden söz etmektedir. Kraeplin'in 1054 'erken bunamalı' hastadan olusan olgu populasyonunun %3.5'i 10 yaşından küçük, %2.7 si ise 10-15 yaşları arasındadır.

1901'de Noyes, 1906'da Sanctis yaşamın ilk yıllarında başlayan manyerism, negativizm, progresif mental yıkımla giden çocuklar bildirmişlerdir. 1908'de Heller 3-4 yaşlarında başlayan konuşmada ani bozulma, aşırı hareketlilik, ajitasyon ve demansla giden 'disintegratif psikoz' tanımlamıştır.

Bleular 1911'deki monografında şizofreni terimini ortaya atmış, belirtilerin %1 oranında 10, %4 oranında 15 yaşından önce başladığını ileri sürmüştür. 20 yüzyılda olgu bildirimleri artmış, 1930'dan sonra temel kaynak kitaplarında 'çocukluk şizofrenisi' bölüm olarak yer almıştır.

Çocukluk çağı psikozları 1978'de ICD 9, 1980'de DSM IV'de erişkin kriterleri ile tanımlanmış, yaşa özgü değişiklikler belirtilmiştir (10).

Tanı

13 yaşından önce belirti veren Şizofrenik bozukluk: 'Çok erken başlangıçlı şizofreni', 17-18 yaşından önce belirti veren: 'erken başlangıçlı şizofreni' olarak tanımlanır (11).

Çocukluk döneminde şizofreninin akut klasik belirtilerine ender rastlanır.

Değişik, organize olmamiş psikotik belirtilerin görüldüğü, erişkinlere ait tanı sınıflamaları ile tam tanımlanamayan, yaşam kaliteleri bakımından işlevsellikleri yaşıtlarına göre bir çok alanda bozulmuş olan önemli bir grup çocuk vardır.

Bu çocuklar çeşitli araştımacılar, klinisyenler tarafından: şizoid, şizotipal, sınır vaka, şizofreni spektrum bozukluğu, psikoz gibi, tanıdan çok tanımlayıcı gruplar içinde sınıflandırılmışlardır.

Çok erken başlangiçli şizofreni tanisi alan çocuklarda afektif belirtiler sık görülmekte, belirtiler bilşsel immaturite nedeniyle atipik olarak kendini göstermektedir (11).

Erişkin şizofrenisinde yıllardır geliştirilmiş görüşme teknikleri, tanı kriterleri ve bunlarla ilgili iyi eğitim almış araştırmacılar sayesinde belirtilerin değerlendirilmesinde araştımacılar arasında birlik, tanıda geçerlilik sağlanmıştır. Erken başlangıçlı şizofreni ile ilgili yapılandırılmış ölçeklere dayanan çalışma sayısı erişkinlerdeki kadar fazla olmamakla birlikte tanının geçerliliği kabul edilmektedir.

DSM ve ICD tanı sistemlerinin çocukluk çağında şizofreniyi saptamakta geçerli ve yeterli olup olmadığı üzerinde durmak gerekir. Erken dönemde gelişimsel bozukluklar, bilişsel ve emosyonel sorunlar gösteren çocukların çoğunda esas olarak erişkinler için hazırlanmış bu tanı kriterlerinin uygulanması ve doğru sonuç alınması zorlaşmakta, bazan tanı atlanmakta, bazan da yanlış olarak şizofreni tanısı konabilmektedir.

18 yaşından önce şizofreni tanısı ile psikiyatri kliniklerine yatırlan ergenlerin %20'sinin erişkin çağda kişilik bozukluğu tanısı aldıkları görülmüştür (12). Bu veri, bazı sanrı ve varsanı benzeri belirtilerin psikotik olmayan çocuklarda da saptanarak yanlış olarak şizofreni tanısı almalarına yol açabileceğini desteklemektedir (13). Erken başlangıçlı şizofreni tanısı alan çocuklarda ilerki yıllarda tanının değiştirildiği durumlar sık sık karşımıza çıkmaktadır. Oysa erişkinlerde ilk muayenede konulan şizofreni tanısı büyük ölçüde değişmeden kalmaktadir (14).

Ergenlerde psikotik bozuklukların erişkin kriterlerine göre değerlendirilmesi, tanı konması 1980'de DSM 3'ün basımı ile birlikte başlamıştır. Yine de yapılan bir retrospektif çalışmada bipolar bozukluğu olan erişkinlerin yarısının ergenlik dönemindeki ilk ataklarında şizofreni tanısı aldıkları saptanmıştır (15). Klinikte

erken çocukluk şizofreni tanısı alanların izleme çalışmalarında ilerki yıllarda affektif psikotik bozukluklara döndüğü de görülmektedir. Bunun yanı sıra her gelişimsel, bilişsel, emosyonel bozukluk gösteren çocukta şizofreni gelişeceği anlamının çıkarılmaması gerektiğini biliyoruz.

Elbette standardize tanı yöntemlerini doğru kullanılıp genç hastanın belirtilerinin doğru değerlendirilmesi ile ilk tanının devamlılığının görüldüğü çok sayıda araştırma da vardır. Bir çalışmada ilk muayeneden 2 yıl sonra şizofreni ve bipolar bozukluk tanıları ayrı ayrı geçerliliğini korumakta (16),bir başkasında 10 yıllık izleme sonucunda şizofreni ve bipolar bozukluk tanıları aynı şekilde devam etmektedir (17).

Zeka geriliği olan çocuk ve ergenlerde bilişsel yetilerdeki eksiklik nedeni ile ruhsal bozukluk belirtilerinde farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Erken çocukluk şizofrenisi araştırmalarında çoğunlukla zeka geriliği olan olgular araştırma populasyonun dışında bırakılmışlardır. Bir çalışmada erken çocukluk şizofrenisi tanısı alan zeka geriliği olan 10 çocuk 2 yıl süre ile izlenmiş, 8 çocukta ilk aldıkları tanının süreklilik gösterdiği görülmüştür. Bu çocuklarda özellikle sanrı ve varsanıların varlığı, içeriği, şiddetinde sık değişiklikler olduğu, doğru tanı için belirtilerin sık sık gözden geçirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (18).

1994'de Gordon ve arkadaşları çok sayıda gelişimsel sorunu, duygudurum, sosyal ilişkilerde bozukluğu olan bir grup çocuk tanımlamış ve 'çok yönlü bozukluk' tanısı koymuştur (19). Psikotik belirtiler, dürtü ve dikkat bozuklukları, duygusal labilite ile 'çok yönlü bozukluk' olarak tanımlanan 19 çocuk çok erken başlangıçlı şizofreni tanısı alan çocuklarla karşılaştırılmış, bu tanının da şizofreni spektrumu içinde değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (20). Çok yönlü bozukluğun erken başlangıçlı şizofreninin atipik varyantı olabileceği ifade edilmektedir. Ancak çok yönlü bozukluk daha çok erkeklerde görülmekte, psikotik belirtiler daha erken yaşta ortaya çıkmakta, dikkat bozukluğu daha belirgin olmaktadır (21).

Tanı kriterleri:
DSM IV

A Karakteristik semptomlar. Bir aylık dönem boyunca (tedavi edilmişse daha kısa bir süre) bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden 2 sinin ya da daha fazlasının bulunması:

1-sanrılar
2-varsanılar

3-dezorganize konuşma. Çağırışımlarda dağınıklık, enkoherans
4-dezorganize veya katatonik davranış.
5-negatif belirtiler

not: sanrılar bizar ise veya varsanılar kişinin davranış ve düşünceleri hakkında yorum yapan seslerden, 2 sesin birbiriyle konuşmasından oluşuyorsa A grubundan sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

B İş, kendine bakım, sosyal ilişkiler gibi alanlarda bozukluk. Çocukluk ve ergenlikte başlayan şizofrenide kişiler arası ilişkilerde, eğitimde beklenen düzeye erişilememiştir.

C Belirtiler en az 6 ay süre ile mevcut olmalıdır.

D Şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluğunun ekarte edilmesi gereklidir.

E Madde kullanımına ve medikal duruma bağlı durumlar ekarte edilmelidir

F yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü olanlarda en az 1 ay süre ile sanrı ve varsanılar varsa şizofreni ek tanısı konabilir (22).

ICD 10

1- düşüncenin tekrarı, düşünce sokulması, düşüncenin çekilmesi, düşüncenin yayınlanlması
2- kontrol ediliyor olma, etkilenme, edilgenlik sanrısı
3- davranışlarını yorumlayan işitsel varsanılar, hasta hakkında konuşan sesler
4- doğa üstü güçlere sahip olduğu, dinsel veya siyasi vs. kimliğe sahip olduğu sanrısı
5- sanrılarla birlikte süreklilik gösteren varsanılar
6- çağırışımlarda kopukluk, enkoherans, neolojizm
7- katatoni
8- negatif belirtiler.
9- Davranış kalitesinde değişiklik. Ör: içe kapanma, ilgi kaybı vs. (23).

Ergenlikte bu kriterlere göre tanı sınıflaması yapmak çocukluk dönemine göre daha kolaydır. Geçerli sınıflama sistemlerini kullanırken bunların şimdiki bilgilerimiz doğrultusunda oluşturulduğunu, değişebileceğini bilmek gereklidir.

Klinik belirtiler

Şizofreni tedavisinde en kritik nokta erken tani, tedaviye erken başlayarak iyi prognoz elde edebilmektir. Dolayısı ile belirtiler tam belirgin hale gelmeden prodromal evrede tanı koyabilmek çok önem taşımaktadır.

Kolorado'da yapılan bir araştırmada erken başlangıçlı şizofrenide ilk başvuru

belirtilerinin saldırgan davranışlar ve okul sorunları olduğu saptanmıştır. Bu çocuklarda ilk psikotik belirtiler 2-11 yaşları arasında görülmüş, şizofreni tanısı ancak 2 yıl sonra konabilmiştir. Geçen 2 yıl süresince stimulanlar, antidepresifler, duygudurum düzenleyicileri, küçük dozda klasik nöroleptikler, psikoterapi ve alternatif tedaviler uygulanmıştır. 2 yıllık gecikmenin ardından şizofreni tanısı çocuk psikiyatristinin muayenesinden sonra konmuştur (24).

İlk psikotik belirtiler 18 yaşından sonra başlayan olguların %70 i 15, %58 i 11 yaşindan önce yaşıtlarından farklı işlevsellik göstermektedirler. İşlevsellikte bozulma ne kadar erken başlarsa ilk psikotik ataktaki belirtilerin şiddeti ve bilişsel sorunlar o kadar fazla olmaktadır. Sıklıkla sosyal uyum bozukluğu psikotik tablo ortaya çıkmadan çok önce başlamaktadır. Çocukluk çağında psikotik belirtiler henüz ortaya çıkmadan içe kapanma, okul başarısında düşme, uyum bozuklukları görülebilir. Ergenliğe doğru bu belirtiler artarak devam eder (25). Bazan aşırı hareketlilik, depresif belirtiler, bizar takıntılar, saldırgan davanışlar görülebilir ve yanlış tanı konmasına neden olabilir. Şizofreni tanısı alan ergenlerin hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce zihinsel becerilerinde sorunlar, okuma, okuduğunu anlamakta eksiklikler, dil eksiklikleri olabilmektedir (26). Dikkat ve bilgi işleme sürecinde yetersizlikler görülebilmektedir (27).

Çocuk ve ergenlerde şizofreni belirtileri erişkinlerle aynı olmakla birlikte gelişimsel değişiklikler gosterir. Klasik belirtilerden edilginlik, düşünce sokulması, enkoherans çocuklarda pek görülmez. Bilişsel işlevler henüz tam organize olmadiği için sanrılar daha az görülür fakat daha bizar, komplikedir. Düşüncede dizorganizasyon, varsanılar çocukluk çağında şizofreniden başka ruhsal sorunlarda da, hatta normal çocuklarda görülebilir. Aynı yaştaki ergenlerin gelişim düzeyleri birbirinden farklıdır. Ergenlerde belirtiler erişkin şizofrenisine benzemekle birlikte gençlerin gelişim düzeylerine göre değişkenlik gösterir. Gerçeğe uymayan düşünce ve çağrışımlarda kopukluk belirtileri ergenden ergene değişir. Gelişimin erken basamaklarında ortaya çıkan şizofreni doğal olarak daha kötü prognoza işaret etmektedir.

Belirtilerin çoğu hastanın sözel ifadesine dayanmakta, verbalize etmesiyle anlaşılmaktadır. Dil gelişimini tamamlamamış, kelime sayısı ve ifade gücü kısıtlı olan çocukta şizofrenik belirtileri anlamanın zor olacağı akılda tutulmalıdır. Davranışlarında değişiklik var ve varsanıları oldugu izlenimi alınıyorsa, duygulanım uygunsuzsa, manyerizm varsa şizofreni olabileceği akla gelmeli ve diğer belirtiler araştırılmalıdır 11. Dil ve bellek bozuklukları şizofrenik çocuklarda sık görülen belirtilerdir. Konuşma içeriğinde

öngörülemeyen ani değişiklikler olabilir. Cümleler arasında neden sonuç ilişkisi, bağlaçlarla sağlanan konu bütünlüğü yoktur (28). Nöroleptik tedavisi alan şizofrenik çocuklarda ilaç almayanlardan daha fazla konuşma bozukluğu saptanmıştır. Konuşmayı kime yönelttiğini, düşünce organizasyonunu izlemek zor olmaktadır. Konuşma kesildiği, gramer veya semantik hata yaptıkları zaman aldırmaz görünürler (29). Nöroleptik alan çocukların sorulara daha kısa ve az yanıt verdikleri gösterilmiştir. Şizofrenik çocukların dil işlevlerindeki gelişme yaşıtlarına oranla bozuktur. Bazı çalışmalarda bu bozukluğun kardeşlerde de görüldüğü bildirilmiştir (30).

Gelişimsel olarak 7 yaşından küçük normal çocularda mantıksız düşünme, bağlarda gevşeklik vardır. Şizofrenik ve şizotipal çocuklarda bu özellikler artarak belirti halini almıştır (31). Şizofrenik çocuklar düşüncelerini organize edemezler, neden sonuç ilişkisi ile bütünlük yoktur, daldan dala atlarlar. Düşünce sürecindeki bozukluk, kopukluklar sonucu cumlelerin arasında bağ ve ilişki kurmak zorlaşır (32). Şizofreni ve yüksek risk grubundaki çocuklarda düşünce bozuklukları ile ilgili araştırmalar vardır ancak çocuklar için geçerli kriterlerle ölçmek zordur, bu nedenle bazılarının sonuçları tartışmalıdır. Doğru ruhsal muayene ve testlerle ayırd edilip normal çocuklardakine göre düzey farklılığı olduğu kanıtlandıktan sonra çocuk ve ergen şizofreni olgularında düşünce bozukluğu mevcuttur

Normal zekaya sahip 3 yaşındaki çocuklarda gerçeği değerlendirme yetisi gelişmeye başlar. Gerçek şizofrenik varsanılar 6-7 yaşından önce az görülür ve çocuklar tarafından gerçek dışı içeriği ima edilir. Ayirci tanıyı dikkatli yapmak gerekir. Çocukluk çağında varsanılar sadece psikozda değil, kaygı bozuklukları, kişilik bozuklukları, depresyon, cinsel kötüye kullanım gibi başka sorunlarda da ortaya çıkabilir, ayırıcı tanıyı dikkatli yapmak gerekir. Çocukluk çağında varsanılar erişkindekine benzer. Şizofrenik çocuklarda hakaret eden, ismini çağıran, kötü şeyler yapmasını söyleyen işitsel varsanılar olabilir.

Çocuklarda sanrılarla ilgili çalişma azdır. Ergenlerde paranoid sanrılar, kontrol edilme gibi erişkine benzer sanrılar görülebilir. Küçük çocuklarda az sayıda saptanabilmiştir (32).

Şizofreni ve psikotik özellikli duygu durum bozukluklarındaki belirtilerin bazıları benzerlik göstermektedir. Çocuklukta bu iki bozukluğun özellikle başlangıç belirtilerini ayırd edebilmek için yapılmış az sayıda çalışma vardır. Şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler bipolar bozukluktan daha çok görülmektedir. Erken başlangıçlı şizofrenide ergenlerde bilişsel işlev

bozuklukları, içe kapanma, davranış bozuklukları, gerçeği değerlendirmede zayıflık bulunmuştur. Şizofreni ve şizoaffektif psikozu olan ergenler karşılaştırılmış, şizofrenide diğer gruba göre pozitif ve negatif belirtiler, ve bilişsel işlevlerde bozukluk saptanmıştır. Negatif belirtiler sosyal ve iş yaşamında işlevselliği olumsuz etkilemektedir. Ancak, şizofreninin klasik pozitif belirtileri olan varsanı ve sanrılar bipolar bozukluk olan ergenlerde sık görülmektedir (33). Ayrıca disfori, kaygı ve davranış bozuklukları belli bir tanı grubuna girmeden çocuk ve ergenlerde her türlü ruhsal sorunda görülmektedir.

Erken Çocukluk şizofrenisi evreleri:
Hastalık belirtileri başlamadan önce çocukların çoğunda içe kapanma, izolasyon, davranış bozuklukları, okul başarısızlıkları, dil ve konuşma gelişiminde, bilişsel işlevlerde bozulma ortaya çıkar. Yaş ne kadar küçükse belirtiler o kadar gelişme sorunlarına neden olur. Bir çalışmada davranış bozukluklarının şizofreninin pozitif belirtilerinin, içe çekilme ve edilgenliğin negatif belirtilerin öncülü olduğu gösterilmiştir (34). Bir başka çalışmada erken başlangıçlı şizofrenide premorbid dönem belirtilerinin diğer psikotik bozukluklardan daha fazla oldugu gösterilmiş, şizofrenide negatif belirtilerin premorbid belirtilerin devamı olabilecegi vurgulanmıştır (35).

Prodromal dönemde adaptif işlevlerde değişiklik, psikozu anımsatan ancak tam adlandırılamayan, psikoz tanısı koymak için yeterli olmayan belirtiler ortaya çıkar 11. Ergenlerde subklinik işitsel varsanıların disosyatif, subklinik sanrıların şizotipal düşünce süreçleri ile ilgili olduğu ifade edilmektedir (36). Premorbid belirtilerin şiddetlenmesi veya genel işlevsellikte bozulma görülür. Sosyal geri çekilme, tuhaf preokupasyonlar, kendine bakımda azalma, disfori, bazan suça eğilim, saldırgan davranışlar, madde bağımlılıkları olabilir (34,37).

Yıkım sinsi veya çok erken başlangıçlı şizofrenide olduğu gibi yaşam boyu sürerse evreleri birbirinden ayırmak pek de mümkün olmaz. Özellikle premorbid ve prodromal devreler birbirinin devamı gibi olabilir.

Akut dönemde şizofreninin pozitif belirtileri görülür. Erken başlangıçlı şizofrenide bu dönem ortalama 1-6 ay arası sürer, bazı olgularda 1 yılı aşabilir. Nöroleptik tedavisi akut dönemi kısaltır. Şizofreninin ilk atak çalışmalarında mevsimsel trend olabilmektedir. Avustralya'da yapılan bir çalışmada hastalık belirtilerinin ilk kez kış mevsiminde ortaya çıktığını gostermektedir (38).

Remisyona doğru pozitif belirtiler ortadan kalkar veya azalır ancak genel işlevsellikte bozulma belirgindir. Dikkat bozukluğu, dalgınlık sık görülür. Post

şizofrenik depresyon ortaya çıkabilir. Duygulanımda sığlık depresyonun diğer belirtileri ile birlikte görülür. 2.ve izleyen ataklardan sonra vakaların %80'inde tam remisyon görülmez. Kişiler arası ilişkilerde bozukluk, negatif belirtiler, izole ve çok az pozitif belirtiler yaşam kalitesinde değişik derecelerde düşmeye neden olur.

Küçük bir grup hasta kısa zamanda kronik karakter alarak 1. veya 2. ataktan sonra uygun tedaviye karşın iyileşmezler, hastalık fluktuasyon göstererek yıllarca aktif olarak sürer. Bu hastalarda yeti yitimi çok belirgindir ve nöroleptiklere yanıt vermez. Aşırı dozda ilaç kullanımı yan etkilere neden olur (11).

Değerlendirme:
Çocuk ve ergenlerdeki şizofreninin değerlendirilmesinde şu yöntem izlenmelidir.

Psikiyatrik değerlendirme

A Çocuk veya ergenle görüşme, aile görüşmesi, öz geçmişine ait varsa hastalık ve gelişim kayıtları, elde edilebilecek diğer bilgi kaynaklarından (okul, yuva, bakıcı vs) yararlanma.
Görüşme sırasında psikotik belirtilerin ayrıntılı gözden geçirilmesi gerekir.

i) hastalık belirtileri
ii) hastalığın seyri
iii) gelişimsel sorun, duygudurum bozukluğu, madde kullanma gibi diğer belirtiler
iv) psikotik bozukluk ip uçları başta olmak üzere ailenin psikiyatrik öyküsü
v) Çocuğun gelişim düzeyini, ifade yetersizliğini bilerek uygun yöntemle ruhsal durum muayenesi. Bu muayenede özellikle düşünce bozukluğu ve psikotik bozukluk ip uçları aranacaktır.

Fiziksel değerlendirme

Psikotik belirtilere neden olacak medikal sorunlar ekarte edilmelidir. Akut intoksikasyon, delirium, merkezi sinir sistemi lezyonları, tümör veya enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, epileptik nöbetler psikotik belirtiler ortaya çıkmasına neden olabilir. Gerekli laboratuar ve beyin görüntüleme tetkikleri, diğer branşlarla konsültasyon yapılmalıdır.

Psikolojik testler

Çocuğun yaşı ve gelişim düzeyine uygun projektif testler, zeka düzeyi belirtilerin şeklini, hastalık tablosu ve prognozu etkileyeceği için zeka testi

yapılmalıdır. Kognitif testler de yapılabilir (39).

Tanı

DSM IV veya ICD 10 a göre tanı konmalı, bu sistemlerin çocukluk çağındaki kısıtlılıkları göz önüne alınarak tanı kriterleri içine girmeyen noktalar belirtilmeli ve değerlendirmeye dahil edilmelidir. Tek görüşmede yanlış tanı konma olasığı nedeni ile değerlendirme uzun sürede tamamlanabilir.

Tedavi

Çocuk ve ergenlerde psikoaktif ilaçlar vermeden önce ruhsal muayene ve gerekli laboratuar tetkikleri tamamlanmalıdır. Çocuğu muayeneye getiren velisinin kooperayonu sağlanmalı, tedavi planı birlikte yapılmalıdır. Ilaçtan kısa ve uzun sürede beklenen yarar, olası yan etkiler açıklanmalıdır.

İlaç seçimi şizofreni tablosunda hedef belirtiler göz önüne alınarak yapılmalıdır.Erişkinlerde kullanılabilen, yararları kabul edilmiş ilaçların önemli bir bölümünde çocuklar için henüz rutin kullanımı yoktur. Bu ilaçları kullanmak gerekiyorsa bilimsel teorilerle desteklenerek, deneyimli uzmanın kontrolünde verilebilir.

Ancak son yıllarda atipik antipsikotiklerin resmî kullanım onayı almamış endikasyonlarıyla ilgili gittikçe artan olumlu deneyim birikimi olduğu gerçektir. Ergenlerde ilaç etkileşimleri kadar madde ve alkol kullanma riski de göz önüne alınmalıdır.

Erken çocukluk şizofrenisinde günümüzde tercih edilecek ilk ilaçlar etkinlik gücü ve yan etki azlığı nedeniyle atipik antipsikotiklerdir. Atipik antipsikotikler çocukluk çağı şizofrenisinde pozitif belirtilerde tipikler kadar etkilidir, ayrıca negatif belirtilerin azalmasını da sağlamaktadırlar. Genel olarak ilk ataktan sonra relapsı önlemek için ilaç tedavisine 1-2 yıl devan etmek yararlı olmaktadır. Elbette bu uygulama sırasında geç diskinezi riskini göz önüne almak gerekmektedir (39).

Çocuklarda farmakokinetik ve farmakodinamik prensiplerin anlaşılması güvenli ve etkili tedavide ilk basamaktır. Bu prensipler çocuk, ergen ve erişkinde farklılık gösterirler. Erişkinler için uygun olan doz vücut ağırlığına göre azaltılarak verilirse çocuklarda ya etkisiz, ya toksik olabilmektedir. Ayrıca, çocuk ve ergenlerin hepsi ilacın vücutta dağılımı sırasında aynı paterni göstermezler. Özellikle gelişimde hızlı değişiklilerin olduğu ergenlik çağında gençlerin birbirlerinden farklı olma durumu daha fazladır. Genel olarak

erişkinlere göre ilaçların yarılanma ömürleri kısa, metabolizma ve vücuttan atılım hızları yüksektir. Vücut yağ oranı nöroleptiklerin ve çoğu antidepresiflerin dağılımını etkilemektedir. Vücut yağ oranı yaşamın ilk yıllarında en yüksektir, giderek azalır, prepubertal dönemde tekrar artar. Hücre dışı su hacmı çocuklarda yüksektir, yaşla azalır. Yeni doğanda %60 iken 10-15 yaşlarında %15-20'ye düşer. Karaciğerden sonra ilaçlar plasma proteinlerine bağlı ve serbest olarak dolaşıma karışır. Hücre membranından geçen ve etkili olan serbest moleküllerdir. Proteine bağlanma oranı küçük çocuklarda düşük olmakla birlikte farmakokinetiği etkileyecek düzeyde değildir. Çocuklarda kan-beyin bariyeri geçirgenliği erişkinlerden fazladır. Bu geçirgenlik proteinler için de geçerlidir. Dolayısı ile proteine bağlı moleküller: antikonvulsanlar ve psikotrop ilaçların merkezi sinir sistemindeki konsantrasyonu pek etkilenmemektedir.

Çocuklarda hepatik metabolik kapasite artmıştır. Sitokromlar yaşamın ilk yılında erişkindekinin %40'ı miktarına erişir. Prepubertal dönemde erişkindekinden daha etkindir, puberteden sonra erişkin düzeyine iner. Şu halde sitokromlarla metabolize olan ilaçları prepubertal dönemde erişkinden daha yüksek mg/kg dozunda vermek gerekir. İlaç atılımnda böbrek en önemli organdır. Çocuklukta glomerüler filtrasyon daha aktiftir. Karaciğerin vücuda oranla erişkinden büyük olması nedeni ile yine erişkinden daha yüksek mg/kg doza gereksinim olmaktadır. Çocuk ve erişkinlerde ilaçların vucuttaki etki mekanizmaları aynıdır. Hangi reseptörleri etkiledikleri değişmez (40). Merkezi sinir sistemi de gelişme sürecinde olduğu için beyindeki reseptörlerin kendileri değişir. Dolayısı ile çocuk ve ergenlerde ilaçların yan etki profilleri erişkinlerden farklıdır (41). Örneğin ergenlerde nöroleptiklere bağlı distonik reaksiyon erişkinlerden daha sık görülür (42). Seçici seotonin geri alım inhibitörleri prepubertal çocuklarda daha fazla yan etki yapmaktadır (43). Çocuklarda noradrenerjik yolaklarda gelişimsel farklılık nedeniyle trisiklik antidepresiflerin etkisi erişkinlerden azdır (44).

Tüm bu bilgiler ışıgında çocuğu erişkinin küçük bir modeli olarak görmek yanlıştır. İlaç tedavisinin etki ve yan etkilerini izlemek için ölçeklerin yanı sıra ilaçlar hakkında biriken klinik gözlem ve deneyimin önemi vardır.

Çocuklarda ilaç tedavisine başlarken çocuğun ve ailenin etki ve yan etkiler hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Hedef belirtiler, kullanma süresi, doz rejimi anlatılarak işbirliği ve tedaviye uyumu sağlanmalıdır. Gerçek dışı beklenti ve kaygılar, ilaca karşı olumlu veya olumsuz ön yargılar varsa ifade etmeleri sağlanmalı ve anlaşılır dille yanıtlanmalıdır.

Erken başlangıçlı şizofreni olgularını ilaca başlamak üzere değerlendirirken çocukların gelişimsel, sosyal, emosyonel, bilişsel gereksinimleri göz önüne alınmalıdır. Tedavi stratejileri belirtileri yatıştırmak, uzun sürede morbiditeyi azaltmak, ve nüksü önlemek üzerine kurulmalıdır. Biyolojik, psikolojik ve sosyal stres faktörleri değerlendirilmeli, komorbid başka bir bozukluk varsa ele alınmalıdır. Tedaviyi planlarken ailesinin de sosyal, kültürel özelliklerini dikkate almak gerekmektedir (39).

Antipsikotikler:

Çocuklarda antipsikotik ilaçlar şizofreni dışında da yaygın kullanım alanı bulmakta ve yararlı olmaktadır. Şizofreni dışında psikozlar, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluklar, mental retardasyon gibi sorunlarda görülebilen aşırı hareketlilikte, ciddi davranış bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, saldırgan davranışlar, tik ve tourette bozukluklarında tek başına veya başka ilaçlara eklenerek kullanılmaktadır.

Tipik antipsikotik ilaçlar

Tipik antipsikotikler yillardan beri çocuklara yukarıda sayılan endikasyonlardan dolayı verilmekte ise de ciddi yan etkileri nedeni ile kullanımları giderek azalmaktadır. Genel olarak: letarji, kilo alma, disfori, bilişsel bulanıklık hali, ve parkinsonizm, akatizi ve diskinezi gibi ekstrapiramidal belirtiler ortaya çıkarma riskleri vardır. Geç diskinezi çocuklarda bazan ilaç kullanımından 3 ay sonra bile başlayabilmektedir. Uzun süreli tedaviden sonra çocuklarda geç diskinezi gelişme riski %8 ile %51 arasında değişmektedir. Erken başlangıçlı şizofreni genellikle negatif belirtilerle başlamaktadır. Tipik antipsikotiklerin negatif belirtileri düzeltme olasılığı düşüktür (45).

Haloperidol:

1960'larda ilk ortaya çıktığı yıllardan beri çocuklarda şizofreni tik, tourette bozukluğu, yaygın gelişimsel bozuklukta kullanılmaktadır (43). Tabletin yanı sıra enjektable, damla formlarının olması çocuk ve ergenlerde uygulama ve doz ayarlama kolaylığı yaratmaktadır. Etkinliğinin yanı sıra yan etkileri yüksek oranda görülmektedir. Özellikle okula giderek olabildiğince normal yaşamını sürdürmeye çalışan çocuklarda ekstrapiramidal, sedasyon gibi yan etkiler bazan uygun dozda kullanımı olanaksız hale getirmektedir. Bazı olgularda okul korkusuna neden olabileceği bildirilmiştir.

Pimozid:

Etikisini D_2 postsinaptik reseptörler üzernden gösterir. Bu reseptörlerin güçlü

blokörüdür. Şizofreninin yanı sıra tik ve Gilles de La Tourette sendromunda kullanılır. Ekstrapiramidal belirtiler ve ciddi kardiyak yan etkiler bildirilmiştir.

Klorpromazin:
Ciddi davranış bozukluğu olan çocuklarda ilk kullanılmaya başlanan ilaçtır. Ancak günümüzde çocuk ve ergen psikiyatrisinde kullanım alanı kısıtlıdır. Agite ciddi derecede eksitasyon gösteren ergenlerde klinik ortamında kullanılabilir. Hipotansiyon, sedasyon, ekstrapiramidal yan etkilere dikkat etmek gerekir.

Tioridazin:
Önceki yıllarda çocuklarda en sık kullanılan geniş endikasyon alanı olan antipsikotik ajandır. Ekstrapiramidal yan etkisi diğer tipik ajanlara göre azdır ancak sedasyon yapar. QT aralığında uzamaya neden olmaktadır, bu nedenle izlemeye alınmıştır. son çalışmaların ışığında yaygın kullanımı önerilmemektedir (43).

Atipik antipsikotikler:

Tipik antipsikotiklere göre yan etki riski düşük, şizofrenide negatif belirtilere etkisi yüksek derecededir. Tedaviye başlamadan önce böbrek ve karaciğer testleri, kan tablosu gibi tetkiklerin yanı sıra kilo, lipid düzeyi ve kan şekeri ölçümleri yapılmalıdır. Şizofreni dışında kullanım alanlarına ait de olumlu sonuçlar alınmaktadır.

Klozapin:
1960'da ortaya çıktıktan sonra özellikle tedaviye dirençli şizofrenideki yararı nedeniyle kullanılmaya başlanmış, ölümle sonuçlanan agranülositoz olgularından sonra yen etkilerine çok dikkat etmek ve izlemek gerektiği anlaşılmıştır. Yapilan araştirmalarda çocuk yaş grubunda da tedaviye dirençli şizofreni olgularında olumlu sonuç alındığı, ancak ciddi yan etkilere neden olduğu, kan tablosunda değişiklik, epileptik nöbet, kilo alma ortaya çıktığını bildirilmiştir (43).

Yan etkileri nedeniyle çocuk yaş grubunda kullanımı kısıtlıdır. Bazı ülkelerde ancak standart antipsikotiklere yanıt alınamamışsa klozapin verilebilmektedir. Agranulositoz nedeniyle hasta yakından izlenmelidir.

Çocuk ve ergenlerde klozapinle tedavi üzerinde çalışan Alman Çocuk piskiyatristleri 1994'de fikir birliğine vararak nasıl kullanılması gerektiğini

bildirmişlerdir:
1- erken başlangıçlı şizofrenide klozapin sadece yatan hastalara verilebilir.
2- En az bir geleneksel nöroleptiğin 4-6 hafta yeterli dozda verilmesine karşın pozitif ve/veya negatif belirtilerde azalma görülmemişse
3- Diğer antipsikotiklerle tolere edilemiyecek yan etkiler ortaya çıkmışsa verilebilir.
4- Kronik şizofrenide etkilidir (10).

Olanzapin:

Dopaminerjik, serotonerjik, muskarinik, adrenerjik ve histamin reseptörlerini etkiler. Bu kadar geniş spektrumda reseptör etkileme avantajın yanı sıra bazı yan etkilere de neden olmaktadır. Antikolinerjik yan etkiler, sedasyon, kilo alma ortaya çıkabilir (10). Çocuk ve ergenlerde olanzapinin farmakokinetiği ile ilgili yapılan bir çalışmada şizofreni tanısı alan 10-18 yaşları arasında 8 çocuk incelenmiştir. 8 haftalık tedaviden sonra plazma konsantrasyonunun sigara içmeyen erişkin hastalarla aynı olduğu bulunmuştur (46). Erken başlangıçlı şizofrenide etkili, yan etkilerinin de tolere edilebilir düzeyde olduğunu bildiren çalışmalar vardır (47,48,49). Yaygın gelişimsel bozukluk, bipolar bozukluk ve nöroleptiklerin şizofreni dışında diğer kullanım alanlarında yapılan çalışmalardan da iyi sonuçlar alınmıştır.

Risperidon:

Erken başlangıçlı şizofrenide etkinliği kanıtlanmış ilaçlardan biridir (10). Şizofreni tanısıyla ayaktan izlenen 10-18 yaşları arasında 10 çocuk ve ergene günde 2 mg ile başlayıp iki günde bir 1 mg artırılarak altı hafta risperidon verilmiş, pozitif ve negatif belirtilerde düzelme saptanmış, kullanılan ortalama doz 6.6 mg olarak rapor edilmiştir (50). Pozitif belirtilere olduğu kadar negatif belirtilere de etkili olduğu gösterilmiştir (51,45). Yan etki olarak sedasyon, nadiren ajitasyon, bazı olgularda ekstrapiramidal belirtiler, adet düzeninin bozulması yapabilir (52). Çocuklarda şizofreni dışında tik, bipolar bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluklar, dürtü kontrol bozukluğu gibi bozukluklarda da etkilidir. Doz çocuğun yaşı, kilosu ve hedef belirtilere göre değişir. Tablet ve oral solusyon formu çocuklarda uygulama ve doz ayarlamasını kolaylaştırır.

Ketiapin:

D_2 reseptörlerine ve 5-HT_2'ye etkisi azdır, ekstrapiramidal yan etki riski düşüktür. Prolaktinde yükselme yapmaz, adet düzensizliği ve galaktore görülmez (53). Psikotik belirtileri olan ergenlerde pzitif ve negatif belirtilerde düzelme sağlamaktadır (54,55). Çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluk, tik, anksiyete bozuklukları gibi şizofreni dışında da

araştırma ve deneyimler birikmekte, olumlu sonuçlar alınmaktadır. Düşük yan etki profili ile çocuk ve ergen ruh sağlığında ümit veren moleküllerden birisidir (56,57).

Psikososyal müdahele:

Nüksün ilk belirtileri, önleme yolları, tedavi şekli ve tedavi seçenekleri hakkında hastanın bilgilendirilmesi gereklidir. Sosyal beceri eğitimi, problem çozme beceri ve stratejileri, yaşamını bağımlı olmadan sürdürebilmesi için yapması gerekenlerle ilgili eğitim verilmelidir (39).

Aileye hastalık, prognoz ve tedavisi ile ilgili bilgi verilmelidir. Endişeleri, gerçek dışı olabilecek beklentilerini dile getirmeleri teşvik edilip yanıtlanması gerekir. Hastanın belirtilerinin aileye etkisinin, sağlıklı kardeşlerle ilişkilerinin belli aralıklarla gözden geçirilmesi uygun olur.

Bölüm 27

ERKEN BAŞLANGIÇLI ŞİZOFRENİNİN TEDAVİSİ

Yrd. Doç. Dr. Tümer TÜRKBAY

Erken başlangıçlı şizofreni (EBŞ)nin tedavisi, eşgüdümlü bir ekip yaklaşımını gerektirir. Tedavi, bireysel olarak çocuk ve ergen ile ailesinin gereksinimlerine uygun çoklu müdahaleyi içerir. Tedavi bileşenlerini; farmakoterapinin yanı sıra, özgül rehabilitasyon yöntemleri, bireysel psikoterapi ve aile odaklı terapiler kapsar. Tedavi yaklaşımları psikiyatrik belirtileri hafifletme, morbiditeyi azaltma ve nüksleri önleme üzerine odaklanır. Mevcut binişik bozukluklar ve biyopsikososyal stresörler de ele alınır. Tedavi hastanın hem psikotik belirtilerine (pozitif ve negatif) yönelik olarak özgün, hem de çocuğun ve ailenin psikolojik, sosyal, eğitimsel ve kültürel gereksinimlerine göre genel olmalıdır.

İlaç tedavisi, psikoterapi, psikolojik eğitim, aile desteği, sosyal destek hizmetleri, mesleki ve rehabilitasyon yardımı, özel eğitim programları, günlük ve uzun süreli yatış ve ayaktan tedavi seçeneklerinin hangilerinin uygulanacağı, çocuk ve ergenin bireysel özelliklerine ve şizofreninin farklı evrelerine göre değişebilir.

Şizofreni tedavisi üzerine erişkinlerle ilgili yazında çok fazla araştırma bulunmaktadır. Ancak, EBŞ'ye yönelik tedavileri değerlendiren çok az çalışma yapılmıştır. Buna karşın, EBŞ ve erişkin başlangıçlı şizofreni arasındaki farklar büyük oranda niceliksel ve gelişimsel göründüğünden, ikisinin de aynı bozukluk olduğunu ve erişkin formunun tedavisi üzerine yapılan araştırmaların EBŞ olgularının tedavisi için bilgi temeli oluşturabileceğini varsaymak ussal olacaktır. Bununla birlikte, hekimler EBŞ konusunda sınırlı araştırma zemini olduğunu bilmeli, çocuk ve ergenlerin gelişimsel gereksinimlerine uygun klinik uyarlamalar yapmaya hazırlıklı olmalıdırlar.

Farmakolojik Tedavi

Şizofreni tedavisinde antipsikotik ilaçların etkinliği erişkinlerde oldukça iyi saptanmıştır. Bu ilaçlar psikotik semptomları azaltır, nüksü önlemede yardımcıdır ve uzun dönemde işlevselliği iyileştirir. EBŞ'de antipsikotik ilaçların etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren çok az sayıda seçkisiz ve karşılaştırmalı çalışma bulunmaktadır. Mevcut çalışmalar ve olgu serisi

sunumlarına ilaveten klinik deneyimler, çocuklardaki antipsikotik ilaçlara yanıt örüntüsünün erişkinlerdekine benzer olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, şizofrenik bozukluğu olan erişkinlerde nöroleptiklerle tedaviye direncin daha erken başlangıçlı olanlara göre sık olması nedeniyle, EBŞ olan çocuk ve ergenlerde de antipsikotik ilaç tedavisine yanıtın daha az olma olasılığı vardır (1). İlaç tedavisi şizofreninin evresine ve hastanın geçmişteki ilaç tedavisine yanıtı ve yan etki öyküsüne göre değişiklik gösterir. Çocuklardaki ve ergenlerdeki ilaç tedavisi yaklaşımları aşağıdaki temel kuralları içermelidir:

İlk Değerlendirme: İlaç tedavisine başlamadan önce ayrıntılı tıbbi ve psikiyatrik inceleme yapılmalıdır. Hedef alınan psikotik belirtiler saptanmalıdır. Fizik muayenede saptanan herhangi bir anormal durum daha sonra ilaç yan etkisi olarak yanlış değerlendirmeleri önlemek amacıyla mutlaka kaydedilmelidir. İlk görüşme sonrası ve izlem sırasında, kullanılan ilaca göre tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, EEG ve/veya EKG'yi içeren testler gerekli olabilir.

İlaç Seçimi: Klozapin, erişkinlerde, tedaviye dirençli şizofrenide üstünlüğü belgelenmiş tek antipsikotik ilaçtır. Atipik antipsikotik ilaçların şizofreninin negatif belirtileri üzerine daha etkili olduğu ileri sürülmektedir. Ancak, klozapin dışındaki tüm antipsikotik ilaçların terapötik etkileri eşit gibi görünmektedir. Bu nedenle ilaç tercihi; göreceli güçlerine, olası yan etkilerine ve hastanın daha önce almış olduğu ilaç tedavisi yanıtı öyküsüne göre yapılmalıdır. Farklı antipsikotik ilaçlara bireysel klinik yanıtlar değişkendir. Eğer yeterli dozda 6 haftalık ilaç kullanımı sonrası klinik etki yetersizliği belirgin ise, farklı bir antipsikotik ilaç denenmelidir. Depo antipsikotikler pediyatrik yaş gruplarında çalışılmamıştır ve çocuklar uzun süreli nöroleptikle karşılaşmaya bağlı bazı riskler taşır. Bu nedenle depo ilaçlar çok erken başlangıçlı şizofrenik bozukluğu olan çocuklarda önerilmez. Ancak, tedaviye uyumu olmayan şizofrenik ergenlerde depo antipsikotiklerin kullanılabileceği dikkate alınmalıdır.

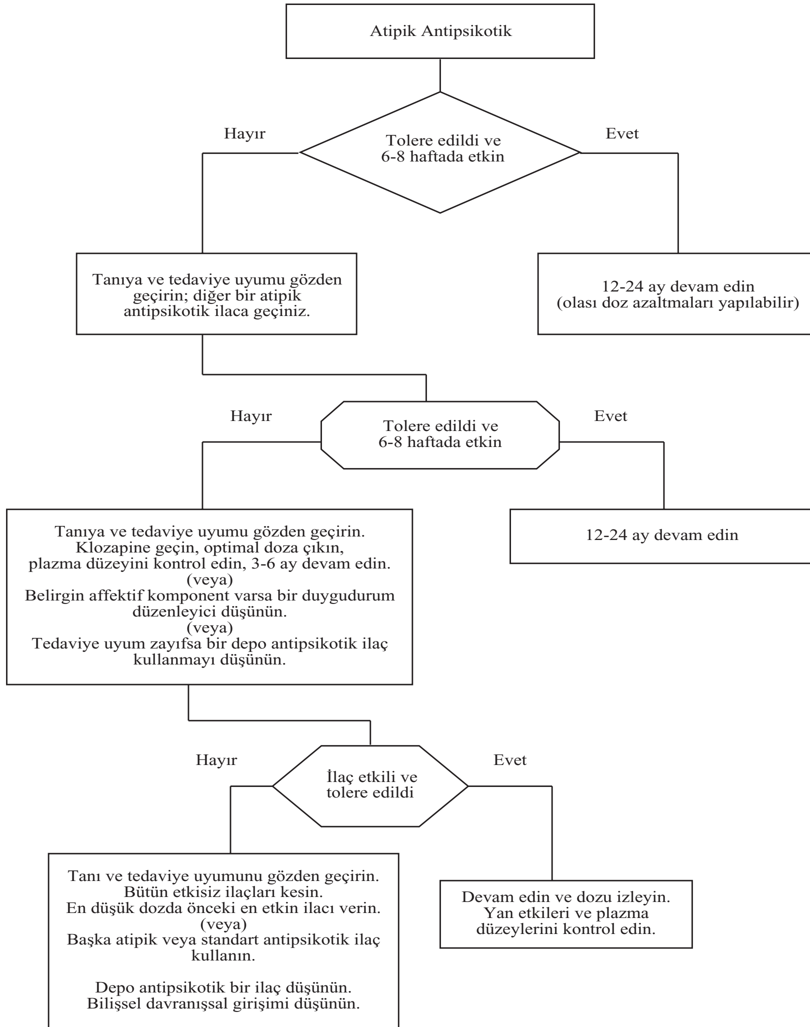
Bilgilendirilmiş Onam: İlaç tedavisinin gerekçesini, ilacın olası risklerini ve yararlarını vurgulayan bilgilendirilmiş onam, mümkünse hem ergenden hem de ebeveynlerden veya sorumlulardan alınmalıdır. Eğer hastanın psikotik durumu veya gelişim düzeyi buna engelse veya tedaviyi reddediyorsa, gönülsüz tedaviye yönelik olarak ilgili yasal düzenlemelerden faydalanmak gereklidir. İlaç tedavisi yaklaşımları şizofreni evresine göre bazı değişiklikler içerir:

Akut Evre: Antipsikotik ilaç tedavisi uygun dozda, tercih edilen ilacın etkinliği belirlenmeksizin, 4-6 haftadan daha kısa süre olmayacak şekilde

uygulanmalıdır. İlacın antipsikotik etkileri genellikle ilk iki haftadan sonra daha belirginleşir. İlacın ilk etkileri daha çok sedasyona bağlıdır. Tedavinin erken evresinde yüksek dozlar uygulamak iyileşmeyi çabuklaştırmaz; aksine gereksiz olarak aşırı doz kullanımına ve yan etkilere yol açar. Akut psikotik ve ajite hastalarda nöroleptiklere yardımcı olarak kısa süreli benzodiazepin kullanımı klinik durumu kararlı halde tutmada yardımcıdır. 4-6 haftadan sonra hiçbir terapötik etki gözlenmiyorsa veya yan etkilerle başa çıkılamazsa farklı bir antipsikotik denemesine girişilmelidir (2).

İyileşme Evresi: Bu genellikle akut faz kontrol edildikten sonraki 4-12nci haftadır. Pozitif belirtiler düzeldikçe hastanın devam eden konfüzyonu, dezorganizasyonu ve disforisi olabilir. Bu dönemde antipsikotik ilaca devam edilmelidir. Dozu yavaş azaltma negatif belirtilerin alevlenmesini önlemek ve yan etkileri azaltmak amacıyla da gerekebilir. Bu, özellikle akut psikotik evreyi kontrol etmek amacıyla antipsikotik ilacın yüksek dozları gerektiği durumda geçerlidir. Bununla birlikte antipsikotik ilaçların dozunun azaltılması nüksten kaçınmak için kontrollü olarak yapılmalıdır.

Rezidü Evresi: Nüks riskinin yüksek olması şizofrenik psikozların doğasında vardır. Bir nüks genellikle duygusal bir stres tarafından tetiklenir. EBŞ'de çocukların ve ergenlerin büyük çoğunluğu henüz eğitimlerini tamamlamadığı veya bir meslek edinmedikleri için nükslerin önlenmesi erişkinlere oranla daha önemlidir. Bu evrede antipsikotik tedavinin nüksü önlemede belirgin etkinliği vardır. En düşük etkili dozun kullanıldığından emin olmak için ilacın dozu periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir. Son zamanlara kadar, akut psikotik durumların tedavisinde, sanrılar ve varsanılar gibi pozitif belirtilere karşı etkili olduğu bilinen ve ajitasyon, saldırganlık ve formal düşünce bozuklukları üzerine de oldukça etkili olan klasik yüksek potensli antipsikotikler kullanılıyordu. Haloperidol en sıklıkla kullanılan antipsikotik ilaçtı. Günümüzde EBŞ tedavisine genellikle atipik bir antipsikotik ilaçla başlanmaktadır. Risperidon, olanzapin, ketiapin ve amisülprid gibi atipik antipsikotikler, EBŞ'nin akut evre ve idame tedavisinde klasik antipsikotiklerin yerini almıştır. Ancak, EBŞ tedavisinde bu ilaçlarla ilgili deneyim çok sınırlıdır. Günümüzde EBŞ çoğunlukla atipik antipsikotiklerle tedavi ediliyor olsa da klasik antipsikotikler, atipik antipsikotiklerin etkisiz olduğu, atipik antipsikotiklerin tolere edilemediği veya ekonomik zorlukları olan olgularda kullanılmaktadır. Eğer iki farklı antipsikotik yeterli süre kullanımda ve yeterli dozda etkisiz bulunur veya tolere edilemez ise tedavide klozapin kullanılmalıdır. EBŞ'de antipsikotik tedavisi algoritması Şekil-I'de yer almaktadır.



Şekil 1: Çocuklarda ve ergenlerde EBŞ'de antipsikotik ilaç kullanım algoritması [(Remschmidt ve Hebebrand, 2003'den alınmıştır (3)]

ATİPİK ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

Bu kısımda atipik antipsikotik ilaçlardan; klozapin, risperidon, olanzapin, amisülprid ve ketiapin ile ilgili EBŞ'de yapılan çalışmalardan ve erişkinlerden farklı olan yönlerinden bahsedilecektir.

Klozapin

Klozapin EBŞ'de en sık çalışmış olan atipik bir antipsikotiktir. Klozapinin EBŞ'de etkinliğini araştıran sadece iki kontrollü çalışma vardır. Birinci çalışmada klozapin, haloperidole oranla hem pozitif hem de negatif belirtileri iyileştirmede dikkat çekici üstünlük sergilemiştir (4). İkinci çalışmada ise, EBŞ tedavisinde klozapin ve olanzapin karşılaştırılmış, psikotik belirtilerin tedavisinde klozapinin olanzapine üstün olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, ciddi yan etki riski artmış olmasına karşın (agranulositoz/nötropeni ve konvulziyon), klozapinin tedaviye dirençli çocuklarda ve ergenlerde kullanılabileceği vurgulanmıştır (5). EBŞ'de klozapinle ile ilgili diğer çalışmalar olgu serileri tarzındadır (3,6) (Tablo 1).

Tablo 1: EBŞ'de Klozapin ile Yapılan Çalışmalar

Çalışma Deseni (Kaynak)	**Ortalama yaş (Aralık)**	**Ortalama doz (mg/gün) (Aralık)**	**Sonuçlar**
21 yatan olgu (Açık uçlu) *(Sieden ve Remschmidt, 1986) (9)*	18.1 (%57'si 18 yaş altında)	352 (150-800)	%80 iyileşme
57 olgu (53'ü EBŞ) (Açık uçlu) *(Schmidt ve ark. 1989, Blanz ve Schmidt 1993) (10,11)*	16.8 (10-21)	285 (75-800)	%88 iyileşme
11 olgu (Açık uçlu) *(Frazier ve ark. 1994, Gordon ve Ark. 1994) (12,13)*	(12-18)	370 (125-900)	%50'nin üzerinde iyileşme
36 olgu (Açık uçlu) *(Remschmidt ve ark. 1994) (14)*	(14-22)	330 (50-800)	%75 iyileşme
13 olgu (Açık uçlu) *(Levkovitch ve ark. 1994) (15)*	16.6 (14-17)	240	%77 iyileşme
11 olgu (Açık uçlu) *(Piscitelli ve ark. 1994) (16)*	14.1 (6-18)	350	İyileşmede plazma konsantrasyonu ile lineer ilişki mevcut.
20 olgu (Açık uçlu) *(Schulz ve ark. 1996) (7)*	(14-22)	307 (75-600)	İyileşme
21 olgu (Kontrollü) *(Kumra ve ark. 1996) (4)*	(14.4)	176 ±149	Klozapin>haloperidol
11 olgu (Açık uçlu) *(Turetz ve ark. 1997) (17)*	11.3 (9-13)	230 (200-300)	4/11 iyileşme
15 olgu (Kontrollü) *(Kumra ve ark. 1998) (5)*	13.6	317 (100-600)	Klozapin>olanzapin %53 olumlu klinik yanıt

Her ne kadar nüks ve hastanede yatış sürelerine etkisi çalışılmamış olsa da, klozapinin yüksek etkinliği kronik şizofren olan ergenlerde de gösterilmiştir (7,8). Ergen hastalara uygulanan dozlar 100-600 mg/gün aralığındadır.

Klozapin tedavisinde en sık belirtilen yan etkiler; gün boyu sedasyon, düşecekmiş hissi, hematolojik değişiklikler, taşikardi, ortostatik hipotansiyon,

uykululuk ve artmış salivasyondur (9). Klozapin ile ortaya çıkan yan etkilerinin sıklığı genellikle erişkinlerdekine benzerdir. Ancak, agranulositoz riski klozapin alan 21 yaş altındaki hastalarda, 21-40 yaşındaki hastalara oranla biraz daha yüksektir. Kumra ve arkadaşları çalışmalarında 30 ± 15 ay klozapin ile tedavi edilen 21 ergen hastanın 5'inde (%24) hafif-orta nötropeni görüldüğünü bildirmişlerdir. Erişkinlerdeki toplam risk ise %1.5-2'dir. Bu araştırıcılar, çocuklarda klozapin metabolizmasında göreceli olarak erişkinliklere oranla daha yüksek konsantrasyonlarda N-desmetil-klozapin oluştuğunu ve bunun hemopoetik toksisite ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (4).

Olanzapin

EBŞ'de olanzapin ile ilgili yayınlar seyrektir. En fazla olguyla yapılan çalışma Findling ve arkadaşları tarafından yapılan EBŞ'li 16 hastaneye yatırılarak tedavi edilen olgu (yaş aralığı 12-17, ortalama yaş 13.8 yıl) serisidir. Bunlara ortalama olarak 12.4 mg/gün olanzapin verilmiş, 16 olgunun 11'inde orta-belirgin derecelerde iyileşme saptanmıştır. Sedasyon ve iştah/kilo artışı en sık yan etkiler olarak saptanmış, laboratuar ve vital bulgularda klinik olarak önemli bir değişiklik bulunmamıştır (18).

Sholever ve arkadaşları başlangıçtaki sedasyonun süresinin uzaması ve hastaların küçük yaşta oluşu ile klinik iyileşme arasında pozitif ilişkinin olduğu ileri sürmektedirler (19). Diğer araştırmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: EBŞ'de Olanzapin ile Yapılan Çalışmalar

Çalışma Deseni (Kaynak)	**Ortalama yaş (Aralık)**	**Ortalama doz (mg/gün) (Aralık)**	**Sonuçlar**
8 olgu (Retrospektif) *(Mandoki 1997) (20)*	Belirtilmemiş	(5-20)	8/8 iyileşme, klozapin kadar etkili
8 olgu (Açık uçlu) *Kumra ve ark. 1998) (5)*	15.3 (6-18)	17.5 (12.5-20)	2/8 ilaca iyi yanıt, 1/8 ilaca kısmi yanıt
15 olgu (Açık uçlu) *Sholevar ve ark. 2000) (19)*	9.4 (6-13)	5	13/15 iyileşme, 5/15 belirgin iyileşme
16 olgu (Açık uçlu) *Findling ve ark. 1994) (16)*	13.8 (12-17)	12.4 (3.8-20)	11/16 belirgin-orta iyileşme

Risperidon

Pek çok olgu seri bildirisinde, çocuk ve ergen şizofrenisinde risperidonun iyi etkinliğe sahip olduğunu ileri sürmektedir. Ancak, bugüne kadar EBŞ tedavisinde risperidon kullanımını araştıran kontrollü çalışma yoktur. Sadece bir tane açık uçlu çalışma yapılmış ortalama 6.6 mg/gün dozda şizofrenik belirtilere etkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 3). Armenteros ve arkadaşları,

Tablo 3: EBŞ'de Risperidon ile Yapılan Çalışmalar

Olgu sayısı Çalışma Deseni (Kaynak)	**Ortalama yaş (Aralık)**	**Ortalama doz (mg/gün) (Aralık)**	**Sonuçlar**
4 olgu (Olgu serisi) *(Quintana ve Keshavan 1995) (26)*	(12-17)	(4-5)	3/4 iyileşme
16 olgu (Restrospektif) *(Gicevich ve ark. 1996) (27)*	14.9 (9-20)	5.93 (2-10)	15/16 iyileşme
10 olgu (Açık uçlu) *(Aimenteros ve ark. 1997) (21)*	15.1 (11-18)	3.6 (4-10)	9/10 iyileşme

yaptıkları çalışmada ortalama 6.6 mg/gün dozda verilen risperidonun, 10 şizofren olguda, PANSS, BPRS ve CGI ölçeklerinde, klinik ve istatistiksel olarak belirgin iyileşme oluşturduğunu göstermişlerdir (21). Risperidonun yan etki profilinin özellikle yüksek dozlarda, klasik antipsikotiklere daha yakın özellik gösterdiğine işaret etmektedir. Örneğin, 6 mg/gün ve daha yüksek dozlarda risperidon klasik antipsikotiklerle aynı oranda ekstrapiramidal belirtilere neden olmaktadır (22). Yapılan bir çalışmada, risperidon verilen, özellikle erkek çocuk ve ergenlerin hepatotoksite riski taşıdığı ve üç ayda bir karaciğer aminotransferazları, kolesterol ve trigliseridlere bakılması gerektiği, ayrıca kilonun izlenmesi önerilmektedir (23). Buna karşın, Szigethy ve arkadaşları, geriye dönük olarak risperidon verilen (ortalama dozu 2.5 mg/gün, aralık 0.5-10 mg/gün) 38 çocuk ve ergeni (32 erkek, 6 kız, ortalama yaş 10.6 3.7, yaş aralığı 4-17 yıl) gözden geçirmiştir; olguların 37'inde (%97.4), ortalama 12.2 9.8 ay (aralık 1-30 ay) risperidon tedavisi süresince SGOT, SGPT ve total bilirubin değerleri normal düzeyde saptanmıştır (24).

Bazı araştırıcılar steatohepatit ve yükselmiş transaminaz düzeylerinin obezite ile ilişkili olduğuna işaret etmektedirler. Kilo almak yalnız başına da hastalarda yükselmiş SGPT'ye neden olabilir. Sonuç olarak, risperidona bağlı hepatotoksisite bu yaş grubunda kısa süreli tedavide çok düşüktür.

Kilo alma, risperidon alan hastalarda ikincil iştah artışına bağlı olarak sık gelişen bir sorundur. Martin ve arkadaşları yatarak en az 6 ay süreyle risperidon tedavisi gören 37 çocuk ve ergenin klinik dosyalarını geriye dönük olarak gözden geçirmiş, ilaç verilmeden önceki başlangıç (bazal) kilodan %7'nin üzerinde kilo artışları "kilo alımı" olarak değerlendirilmiştir. 6 ay sonrasında başlangıç kiloya göre %7'nin üzerinde kilo artışı risperidon alanlarda (%78), kontrol grubuna oranla (%24) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (25). Bu fark tedavinin ikinci ayı ile birlikte açığa çıkmıştır. Bu nedenle, risperidon ile tedavide çocuklarda ve ergenlerde kilo alımı göz önünde bulundurulmalıdır.

Amisülprid
Pek çok klinik çalışma, şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinin iyileştirilmesinde amisülpridin etkili olduğunu göstermiştir (28). Ergenleri ve genç erişkinleri kapsayan bir tane çalışma vardır (29). Plasebo kontrollü bu çalışmada 14 olguya ortalama 50 mg/gün amisülprid verilmiştir. Amisülprid, genellikle iyi tolere edilmiş ve pozitif ve negatif belirtilerin her ikisine de etkili bulunmuştur.

Ketiapin
EBŞ tedavisinde ketiapinin etkinliğini araştıran sadece bir çalışma (açık çalışma) vardır (30). Hastalara günde 100 mg veya 400 mg ketiapin verilmiş, iyi tolere edilmiş ve hem pozitif hem de negatif belirtiler üzerine etkili bulunmuştur. Ketiapinin ergenlerdeki farmakokinetiği doza bağımlı olup erişkin hastalarda bildirilenlerle benzerlik göstermiştir. Çalışmada en sık gözlenen yan etkiler; postural taşikardi ve uykusuzluk olarak bildirilmiştir. Klinik olarak önemli hematolojik veya biyokimyasal değişiklikler veya ciddi yan etkiler gözlenmemiştir.

KLASİK ANTİPSİKOTİKLER

Klorpromazin ve tioridazin genellikle çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve mental retardasyonda kullanılmıştır. Trifluperazin ise 6 yaş altındaki çocuklarda önerilmemektedir. Trifluperazin 6-12 yaş arası çocuklarda 1 mg ile başlanır ve doz giderek artırılır. 15 mg/gün dozun aşılmaması gerekir. Ergenlerde 1-5 mg/gün günde iki kez önerilmektedir.

Spencer ve arkadaşları, hastanede yatan 12 şizofrenik çocuğa (9 erkek, 3 kız; yaş aralığı 5.5-11.75 yıl) plasebo kontrollü çift kör çalışmada haloperidol vermiştir. Optimal haloperidol dozu 0.5-3.5 mg/gün (ortalama 2.02 mg/gün)dür. Haloperidolun plaseboya göre önemli ölçüde üstün olduğu saptanmıştır (31).

Çoğu çocukta haloperidolün plazma yarılanma ömrü ergenlerden ve erişkinlerden daha kısadır. Buna karşın uzmanlar, çocuklarda daha yüksek dozlar önermemektedir. Çünkü çocuklar erişkinlere oranla, daha düşük plazma konsantrasyonlarında hem terapötik hem de yan etkilere daha duyarlıdır (32). Haloperidol 3 yaş altındaki çocuklara önerilmemektedir. Psikotik çocuklar için optimal doz 0.15 mg/kg/gündür.

Sonuçlar
Antipsikotik ilaç tedavisinin kullanımıyla ilgili önerilen izlenecek yollar aşağıdadır:

1. Klinik etkinlik bakımından karşılaştırıldığında belli bir noktaya kadar atipik ve tipik antipsikotikler benzerdir (33). Ortaya çıkan farklar yan etki profilleriyle ilişkilidir. Bu nedenle, EBŞ'nin başlangıç tedavisinde atipik antipsikotikler öncelikle tercih edilmelidir.
2. Bütün antipsikotikler etkin oldukları en düşük dozlarda kullanılmalıdır.
3. Antipsikotiklerle tedavi edilen çocuklar ve ergenler ve onların aileleri psikiyatrik bozukluk, tedavi şekli ve tedavinin yan etkileri ile ilgili olarak bilgilendirilmelidir. Bütün bu bilgiler hastanın dosyasına kaydedilmelidir. Dahası uzun süreli tedavi sırasında ilacın etkisi ve yan etkileri izlenmelidir.
4. Antipsikotik tedaviye düşük dozda başlanmalı ve yavaş olarak artırılmalıdır. Tedavi acil durumlar veya önemli yan etkiler dışında aniden kesilmemelidir.
5. İlk atak geçiren hastalar kronik hastalarla karşılaştırıldığında yan etkilere daha duyarlı olma eğilimindedirler ve bu nedenle daha düşük dozların kullanılması gerekli olabilir. İlk atak geçiren olgular aynı zamanda tedaviye daha iyi yanıt verirler.
6. Nüksleri önlemek için ilk atak geçiren hastalarda antipsikotik tedavisinin 1-2 yıl devam edilmesi önerilir.

Psikoterapötik Yaklaşımlar

Antipsikotik ilaç tedavisi ön planda olmasına karşın, diğer yardımcı psikososyal terapiler antipsikotik tedavinin etkisini güçlendirir ve nüks oranını düşürür.

Bilişsel ve Davranışsal Yaklaşımlar

Davranışsal yaklaşımlar 1970'lerde başlayan ve "simgesel ödül programları" terimi altında sunulan temel öğrenme ilkelerine dayanmaktadır. Gruplara olduğu kadar bireysel olarak da uygulanmakta ve temel olarak kendi kendine yetme gibi günlük aktivitelerin öğretilmesine odaklanmaktadır. Günümüzde daha çok davranışsal terapinin odağı her hastanın kişilerarası zorluklarına ve yetersizliklerine ve daha bireyselleştirilmiş terapötik yaklaşımları temel alan formların analizine dayanan sosyal beceri eğitimi gibi daha karmaşık programlara kaymıştır.

Şizofrenik hastalarda sosyal beceri eğitimleri; sosyal davranışları örnekleme, sorun merkezli grup, tartışmalar, öğrenme modelleri (video gösterileri, rol oynama video kaydı ile bireye geri bildirimde bulunma) veya zihinsel senaryo egzersizleri gibi bir çok tekniği içermektedir. Öğretilecek potansiyel beceriler arasında göz temasını sağlama, kişiler arası iletişim sırasında daha hızlı yanıt oluşturma, ses tonunun ayarlanması ve olumlu davranış yanıtlarının pekiştirilmesi örnek olarak verilebilir.

Sosyal beceri eğitimi sıklıkla grup terapisi ortamında sürdürülür ve günlük karşılaşılan durumlarla baş etme ve duruma uygun davranma tekniklerine odaklanılır. Katılımcılar kendi isteklerini ve arzularını ifade etmeyi, aynı zamanda diğer katılımcıların gereksinimlerini ve arzularını öğrenmeyi, öneriler kadar eleştirileri de kabul etmeyi ve sergilenen bir duruma uygun davranmayı öğrenirler. Grup üyeleri, duygularını ifade etmeleri ve benmerkezcil olmaktan çok saygılı bir etkileşim kurmaları yönünde yüreklendirilir. Özellikle ergenlik boyunca, sosyal roller, bireyselleşme ve bağımsızlık, karşı cinsle ilişkiler ve okulda veya yaşıtlarının arasındaki tüm davranışlar gibi diğer sık görülen sorunlar hedeflenir.

Şizofrenik hastalarda Bütünleştirici (Integrative) Psikolojik Terapi Programı standardize edilmiş beş tedavi bileşenini içermektedir: Bunlar; bilişsel çözümleme, sosyal algılama, sözel iletişim, sosyal beceriler ve kişilerarası problem çözmedir. Program, klasik sosyal beceri öğretme tekniklerinin iletişim alanına genişletilmesinden köken almaktadır. Programdaki görevlerin çoğunluğu değişik tedavi bileşenlerine ayrılmış olup gerçekçidir ve gün içinde karşılaşılabilen durumlara odaklanmaktadır. Hastalar kendileri ile ilgili durumları, daha gerçekçi bir yaklaşım kazanmaları amacıyla, tanımlamaları ve tartışmaları konusunda yüreklendirilmektedir. Bu program şizofrenik bozukluğu olan ergenler için uyarlanmıştır.

Bilişsel psikoterapi teknikleri, 1979 yılında depresyon tedavisindeki etkinliğini ortaya koyan Beck ve arkadaşları tarafından ilk tanıtılmasından bu güne geliştirilmeye devam etmiştir. Birçok çalışma Beck'in bilişsel terapisini, erişkin şizofrenisine uyarlamıştır. Yaklaşımların etkinliği, özellikle tedaviye dirençli varsanı ve sanrılar başta olmak üzere şizofrenin birçok anahtar alanında gösterilmiştir. Ayrıca bir çok yaklaşım, anksiyete ve depresyon gibi eşlik eden diğer belirtilerin tedavisinde yeni tedavi yaklaşımlarını ortaya koyar. Bu tekniklerin çocuklar ve ergenlerdeki etkinliği henüz tam olarak gösterilememiştir.

DUYGULARLA BAŞEDEBİLME TERAPİSİ

Hastanın duygu durumuna yönelik terapi yöntemleri nadirdir. Şizofrenik hastaların duygu durumları çok önemlidir. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda rehabilitasyon tedavi programına girmesine yol açan depresyon bulunmasının bir yıllık takipte kötü prognoz göstergesi olduğu bulunmuştur (34). Şizofrenik hastalar, normal kontroller ve depresif hastalarla karşılaştırıldıklarında duygusal bir uyaranı tanımada, özellikle stres ve gerginlikle karakterize bir durumsa, daha yavaş ve daha az başarılı bulunmuşlardır (35,36). Duygularla baş edebilme

terapisi, hastaların stres, anksiyete karşısında ve bilgi işlemedeki kusurlarında nasıl davranmaları gerektiği ile ilişkili özel stratejiler geliştirmelerine yardımcı olabilmek için geliştirilmiştir. EMT iki alt programı içermektedir (37). Birinci alt grup; hastalar korku veya heyecan ile karşılaştıklarında psikolojik ve bilişsel tepki örüntülerini tanımlayabilme ve rahatlama tekniklerini öğrenme becerileri grubudur. İkinci alt grup ise, değişik duygusal durumlarda kişisel yaşantılarını tanımlama ve herhangi bir duygusal stres ile ilgili başa çıkma stratejilerinin geliştirilmesi üzerine odaklanmaktadır.

GRUP PROGRAMLARI

Yabancılaşma hislerini azaltabileceği ve benzer sorunları olan diğer hastalarla sorun paylaşım ortamı sağlayacağı için grup programlarının genç şizofrenik hastalarda faydalı olduğu düşünülmektedir. Grup terapileri temel alarak öz güveni artırmak ve destekleyici grup yöntemlerinin doğruyu gösterici deneyimlerin kullanılması ile kişinin tutum ve davranışlarını değiştirmesini sağlamak için geliştirilmiştir.

Kaynaklar:

1. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola P, Ranjan R, Findling RL, Thompson PA. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. Am J Psychiatry 1997; 154:475-482.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40:4-23.
3. Remschmidt H, Hebebrand J. Early-onset schizophtrenia. A. Martin, L. Scahill, D.S. Charney, J.F. Leckman, editors. Pediatric Psychopharmacology. New York: Oxford University Press, 2003; 543-562.
4. Kumra S, Fraizer JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, Hamburger SD, Smith AK, Albus KE, Alaghband-Rad J, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:1090-1097.
5. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Karp BI, Frazier JA, Smith AK, Bedwell J, Lee P, Malanga CJ, Hamburger S, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: an open-label study of olanzapine in adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37:377-385.
6. Remschmidt H, Hennighausen K, Clement HW, Heiser P, Schulz E. Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry 2000; 9 (suppl 1): 9-19.
7. Schulz E, Fleischaker C, Remschmidt H. Correlated changes in symptoms and neurotransmitter indices during maintenance treatment with clozapine or conventional neuroleptics in adolescence and young adulthood schizophrenia. J Child Adolesc Psychopharmacol 1996; 6:119-131.

8. Schulz E, Fleischaker C, Clement HW, Remschmidt H. Blood biogenic amines during clozapine treatment of early-onset schizophrenia. J Neural Transm 1997; 104:1077-1089.
9. Siefen G, Remschmidt H. Results of treatment with clozapine in schizophrenic adolescents. Zeitchrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie 1986; 14:245-247.
10. Schmidt MH, Trott GE, Blanz B et al. Clozapine medication in adolescents. In: Stefanis CN, Rbavvilas AD, Soldatos CR, editors. Psychiatry: A World Perspective, vol.1. Proceedings of the 8th World Congress of Psychiatry, Athens, Greece, October 12-19; Amsterdam: Excerpta Medica 1989; 1100-1104.
11. Blanz B, Schmidt MH. Clozapine for schizophrenia [Letter; comment]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993; 32:223-224.
12. Fraizer JA, Gordon CT, McKenna K, Lenane MC, Jih D, Rapoport JL. An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994; 33:658-663.
13. Gordon CT, Fraizer JA, McKenna K, Giedd J, Zametkin A, Zahn T, Hommer D, Hong W, Kaysen D, Albus KE et al. Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. Schizophr Bull 1994; 20: 697-712.
14. Remschmidt H, Schulz E, Martin M. An open trial of clozapine in thirty-six adolescents with schizophrenia. J Child Adolesc Psychopharmacol 1994; 4:31-41.
15. Levkovitch Y, Kaysar N, Kronnenberg Y, Hagai H, Gaoni B. Clozapine for schizophrenia [Letter]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994; 33:431.
16. Piscitelli SC, Fraizer JA, McKenna K, Albus KE, Grothe DR, Gordon CT, Rapoport JL. Plasma clozapine and haloperidol concentrations in adolescents with childhood-onset schizophrenia: association with reponse. J Clin Psychiatry 1994; 55:94-97.
17. Turetz M, Mozes T, Toren P, Chernauzan N, Yoran-Hegesh R, Mester R, Wittenberg N, Tyano S, Weizman A. An open trial of clozapine in neuroleptic-resistant childhood-onset schizophrenia. Br J Psychiatry 1997; 170: 507-510.
18. Findling RL, Mcnamara NK, Youngstrom EA, Branicky LA, Demeter CA, Schulz SC. A prospective, open-label trial of olanzapine in adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42:170-175.
19. Sholevar EH, Baron DA, Hardie TL. Treatment of childhood-onset schizophrenia with olanzapine. J Child Adolesc Psychopharmacol 2000; 10:69-78.
20. Mandoki M. Olanzapine in the treatment of early onset schizophrenia in children and adolescents. Biol Psychiatry 1997; 41: 22.
21. Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, Stedge DJ, Gorman J. Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36:694-700.
22. Marder SR, Maibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1994; 154:825-835.
23. Kumra S, Herion D, Jacobsen LK, Briguglia C, Grothe D. Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36:701-705.
24. Szigethy E, Wiznitzer M, Branicky LA, Maxwell K, Findling RL. Risperidone-induced hepatotoxicity in children and adolescents? a chart review study. J Child Adolesc Psychopharmacol 1999; 9:93-98.
25. Martin A, Landau J, Leebens P, Ulizio K, Cicchetti D, Scahill L, Leckman JF. Risperidon-associated with gain in children and adolescents: a retrospective chart review. J Child Adolesc Psychopharmacol 2000; 10:259-268.

26. Quintana H, Keshavan M. Case study: risperidone in children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34:1292-1296.
27. Grcevich SJ, Findling RL, Rowane WA, Friedman L, Schulz SC. Risperidone in the treatment of children and adolescents with schizophrenia: a retrospective study. J Child Adolesc Psychopharmacol 1996; 6:251-257.
28. Möller HJ. Neue bzw. Atypische Neuroleptika bei schizophrener Negativsymptomatik. Nervenarzt 2000; 71:345-353.
29. Pailere-Martinot ML, Lecrubier Y, Martin JL, Aubin F. Improvement of schizophrenic deficit symptoms with low dose of amisulpride. Am J Psychiatry 1995; 152:130-133.
30. McConvile BJ, Arventis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, Foster KD, Sorter MT, Freidman LM, Brown KL, Heubi JE. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectivness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotics disorders. J Clin Psychiatry 2000; 61:252-260.
31. Spencer EK, Kafantaris V, Pardon-Gayol MV, Rosenberg CR, Campbell M. Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in progress. Psychopharmacol Bull 1992; 28:183-186.
32. Morselli PL, Bianchetti G, Dugas M. Therapeutic drug monitoring of psychotrophic drugs in children. Pediatr Pharmacol 1983; 3:149-156.
33. Gothelf D, Apter A, Reidman J, Brand-Gothelf A, Bloch Y, Gal G, Kikinzon L, Tyano S, Weizman R, Ratzoni G. Olanzapine, risperidone, and haloperidole in the treatment of adolescent patients with schizophrenia. J Neural Transm 2003; 110:545-560.
34. Remschmidt H, Martin M, Albrecht G, Gerlach G, Rühl D. Der Voraussagewert des Initialbefundes für den mittelfristigen Rehabilitationsverlauf bei jugendlichen Schizophrenen. Nervenarzt 1988; 59:471-476.
35. Gaebel W, Wölmer W. Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1992; 242: 36-52.
36. Heimberg C, Gur R, Erwin RJ. Facial emotion discrimination: III. behavioral findings in schizophrenia, Psychiatry Res 1992; 42:253-265.
37. Hodel B, Brenner HD, Merlo MCG, Teuber JF. Emotional management therapy in early psychosis. Br J Psychiatry 1998; 172 (suppl 33):128-133.

Bölüm 28

ÇOCUK VE ERGEN PSİKOFARMAKOTERAPİSİNİN GENEL İLKELERİ

Yrd. Doç. Dr. Tümer TÜRKBAY

Çocuk ve ergen psikofarmakoterapisi, psikiyatrik değerlendirme yoluyla tanı koyma sonrasında bütüncül tedavinin bir parçası olabilir. Tedaviye başlamak için ilk önce klinik tablonun mutlaka anlaşılması ve formüle edilmesi gereklidir. Bu durum, klinisyenin seçeceği ilacı belirlemesi için önemlidir.

Günümüzde elimizdeki verilerle çoğu psikiyatrik bozukluğun etyolojisini bilmemekteyiz. Bu nedenle biyolojik ve genetik temelleri anlamaksızın, belirti kümelerini tedavi etmeye yönelik ilaçlar kullanmaktayız. Daha da ötesi birçok psikoaktif ilaç, belirli psikiyatrik bozukluklar için özgün değildir ve farklı psikiyatrik bozukluklarda tamamen farklı düzeneklerle terapötik etki göstermektedir (örneğin, imipramin hem depresyon, hem dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, hem de enürezis tedavisinde kullanılmaktadır).

Özgün psikiyatrik tanı konan bazı hastalar (örneğin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otistik bozukluk veya şizofreni) çift kör çalışmalarda etkinliği gösterilmiş bir ilaca istenen yanıtı göstermeyebilir veya ilaca dirençli olabilir, hatta belirtileri kötüleşebilir. Bu durum genetik veya diğer biyolojik yapılardaki, psikososyal çevrelerdeki ve iç çatışmalardaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Kesin tanı doğru ilacı belirlemede kritik önem taşır. Örneğin, Bowden ve Sarabia, Carlson ve Strober, Horowitz başlangıçta yanlış olarak şizofreni tanısı konan, ancak bipolar manik-depresif bozukluğu olan 17 ergen bildirmiştir (1,2,3). Bipolar bozukluğu olan bu ergenlerin çoğuna başlangıçta antipsikotik ilaçlar verilmiş, ancak klinik iyileşme gözlenmemiş veya tedavi yanıtı az alınmıştır. Doğru tanı sonrasında lityum karbonat ile tedavi edilen ergenlerin psikozlarında anlamlı düzeyde iyileşme gösterilmiştir. Sonuçta ilaca yanıtsızlık durumunda psikiyatrik tanının tekrar gözden geçirilmesinde yarar vardır. Yanlış tanının konması istenmeyen klinik tablolara da neden olabilir. Örneğin, antidepresan ilaçlar şizofrenik bir bireyde bir akut psikotik reaksiyonu başlatabilir. Stimulan ilaçlar, sınır kişilik bozukluklarında veya tanı konulmamış şizofren çocuklarda ve ergenlerde psikozu başlatabilir veya açığa çıkarabilir.

Tedavinin başlangıcında hangi psikoaktif ilacın verileceğine karar verilirken, iki ana çerçevede düşünülür; tanıya veya hedef belirtilere yönelik psikoaktif ilacın tercihidir. İki yaklaşım da önemli ve birbirileriyle ilişkilidir. Etkili ilacın seçiminde ve ilacın sonuçlarını değerlendirmede; kesin tanı koymak, hedef belirtileri tanımlamak ve derecelendirmek esastır. Hedef belirtiler tanımlanırken, yeterli şiddette ve çocuk veya ergenin işlevselliğini bozacak düzeyde olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavinin başlangıcında verilecek ilaç ya tanıya ya hedef belirtilere ya da her ikisine yönelik olmalıdır. Bazen karar vermek zor değildir, çünkü aynı ilaç hem tanı hem de hedef belirtiler için uygundur. Örneğin, antipsikotikler hem şizofreninin tedavisinde ilk seçenek hem de önemli hedef belirtilerin (varsanılar, sanrılar ve düşünce bozuklukları vs.) çoğu için uygundur. Ancak hedef belirtileri değerlendirirken ayrıntılı sorgulama yapılmalıdır. Örneğin, "aşırı hareketlilik" birçok çocukluk psikiyatrik bozukluklarında gözlenebilmektedir, fakat bütün aşırı hareketlilikler aynı kapsamda değildir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan bir gençteki aşırı hareketlilik durumu psikostimulan ilaca iyi yanıt verirken, kısmi iyilikteki şizofrenik bir gençteki aşırı hareketlilik için psikostimulan ilaç kullanılması psikotik belirtileri artırabilir.

Fizyolojik Etmenler

Biyolojik gelişim farklılıkları ile psikofarmakoloji arasında ilişkinin olduğu vurgulanmaktadır. Çocuklara ve ergenlere benzer kan düzeylerinin ve tedavi etkinliğinin sağlanması için, vücut ağırlığı ünitesine göre, yetişkinlerden daha yüksek dozda psikoaktif ilaç verilmesi gerekebilir. Bu durumu açıklayabilecek iki etmenin olduğu varsayılmaktadır; yetişkinlere oranla karaciğerde daha hızlı metabolizmanın varoluşu ve böbrekte daha fazla glomerüler filtrasyon hızının oluşudur. Ancak, sonraları atılımı daha çok böbrekten olan lityum gibi bazı ilaçlarda tedavi dozlarının çocuklarda yetişkinlerden genellikle farklı olmadığı ileri sürülmüştür (4).

Teicher ve Baldessarini çocukların ilaçlara yanıtlarının erişkinlerden farklı olabileceğine işaret etmiştir (5). Çünkü nöral yolaklar ve işlevlerindeki gelişimsel değişikliklerin etkilediği farmakodinamik etmenler veya ilacın dağılımı, metabolizması ve atılımında gelişimsel değişikliklerin etkilediği farmakokinetik etmenler çocuklarda farklıdır. Örneğin, çocuklarda trisiklik bir antidepresan olan nortriptilinin antikolinerjik istenmeyen yan etkilerinin hemen hemen hiç olmadığı, fakat ağız kuruluğu gibi antikolinerjik yan etkilerin yetişkinlerde sık olduğu belirtilmektedir (6).

Çocuklukta ilaç metabolizmasının bu durumu yaşla azalmakta, ergenlikte bu durum hızlı bir iniş göstermektedir. Orta-geç ergenlik döneminde genellikle yetişkinlerinki gibi düzeylere ulaşmaktadır (7). Bu nedenle, bu dönemde, klinisyenin doz ayarlaması ile ilgili güçlükleri olabilir.

Katekolamin sistemlerinin (norepinefrin, epinefrin ve dopamin) erişkinliğe kadar anatomik ve işlevsel olarak tam gelişmediğine dair bazı kanıtlar vardır (8). Çocuklukta dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sıklığının yüksek oluşu ve yaşla birlikte kendiliğinden iyileşmelerin olması, katekolamin işlevlerindeki olgunlaşma değişimini yansıtabilir. İlginç olarak çocukların, ergenlere ve erişkinlere oranla duygulanım veya duygudurum yönünden stimulan ilaçlara yanıt farklılıkları mevcuttur. Çocuklarda stimulanlarla duygulanımda elasyon, eksitasyon veya öfori nadirdir. Ayrıca çocuklarda mani ve öforinin nadir olması katekolamin sistemlerinin henüz olgunlaşmamış olması ile açıklanabilir (8). Bunlar gelişimsel farmakodinamik etmenlerin sonuçlarıdır.

Benzer olarak, çocuklarda ve yeni ergenlerde, geç ergenler ve erişkinlere oranla birçok ilaç farmakokinetik farklılıklar gösterir. Örneğin, çocuklarda ve 15 yaş altındaki ergenlerde klorpromazin, erişkinlere oranla daha düşük oranda kararlı plazma konsantrasyonlarına sahiptir. Bu nedenle, 8-15 yaş arasındaki çocuklarda ve ergenlerde, yetişkinlerle benzer plazma konsantrasyonları için daha fazla klorpromazin dozu gerekebilir (9).

Ergenlik öncesinde endojen depresyon olan çocuklarda imipraminin plazma konsantrasyonu ile klinik yanıt arasında açık ilişki varken, ergenlerde bu gözlenmez (10). Araştırmacılar, artmış seks hormonlarının trisiklik antidepresanlar üzerine olumsuz etkilerine ikincil olarak, ergenlerde ve genç erişkinlerde, ergenlik öncesi çocuklara ve geç erişkinlere oranla trisiklik antidepresanların göreceli zayıf klinik etkinliğe sahip olduğunu varsaymaktadırlar.

Herskowitz psikoaktif ilaçların gelişimsel nörotoksisitesini gözden geçirmiştir (11). Gelişimsel nörotoksisite; döneme özgü olarak ilaca bağlı biyokimyasal veya fizyolojik değişiklikler, morfolojik bulgular ve davranışsal belirtilerle ilgilidir. Örneğin, stimulan ilaçlar, en azından geçici olarak boy ve kilodaki normal artışları bazı çocuklarda ve ergenlerde olumsuz etkileyebilmektedir. Bazı psikoaktif ilaçların erken gebelikte fetus üzerine zararlı etkileri vardır (örneğin lityum, kalp malformasyonlarına neden olabilir).

Bilişsel-Psikolojik-Yaşantısal Etmenler

Genel olarak, çocuklar daha az sözel beceriye sahip oluşları nedeniyle hekime yakınmalarını iletmede sınırlılık yaşar, ayrıca daha az bilişsel yetileri nedeniyle hekimin ilettiklerini anlamada güçlük çekerler. Bu durum tedavinin etkinliğini değerlendirmede önem taşır. Çok küçük ve iletişim dilinde sorun olan çocuklarda, hekim ilacın etkilerini ancak doğrudan davranışsal etkileri gözlemleyerek veya başkalarından çocuk hakkında edindikleri bilgiler ile değerlendirebilir. Çok küçük çocuklarda tedavi etkisi veya istenmeyen yan etkiler daha az bildirilmektedir. Çok küçük çocuklar, daha büyük çocuklara oranla duygularını daha az ayırt edebilmekte ve daha az iletebilmektedirler.

Çocuğun Ailesi ile İlişkisi

Uygun psikometrik testler dahil bütüncül psikiyatrik değerlendirme, tanının ve ayrıntılı tedavi planının neticelendirilmesi, uygun fiziksel ve laboratuvar muayeneler ve başlangıç (bazal) davranış ölçümleri; farmakoterapiye başlamadan önce minimum gerekliliklerdir. Tedavi planı, anne-baba veya diğer bakım vericiler eşliğinde geliştirilmelidir. Uygunsa çocuk ve ergen tedavi planına katılmalıdır. İlaç tedavisi nadiren tek başına bir tedavi seçeneği olarak sunulur. İlaç tedavisi her zaman bütüncül tedavinin bir parçası olmalıdır. Tabii ki geleneksel görüşten farklılıklar görülebilmektedir. Bu durumu, tek başına stimulan ilaçla tedavi ile ilaçla diğer girişimlerin (bilişsel terapi, dikkat kontrol eğitimi, sosyal beceri eğitimi ve anne-baba eğitimi) kombine edildiği tedavilerin karşılaştırıldığı çalışma sonuçlarında görebilmekteyiz. Bununla ilişkili çalışmalar gözden geçirildiğinde; "ilaca ek olarak çeşitli psikoterapi biçimlerinin (davranış terapisi, anne-baba eğitimi, bilişsel terapi) uygulanması, tek başına ilaç kullanımına göre üstün değildir" sonucu çıkmaktadır. Bunun olası nedeni metilfenidatın sosyal davranışlar üzerine de olumlu etkisinden kaynaklanıyor olabilir (12).

Aile ve bakım verici tedavi planı yapılırken işin içine katılmalıdır. İlacı kullanım nedenleri, beklenen etkileri, olası kısa ve uzun dönem yan etkileri ailenin anlayacağı bir terminoloji ile anlatılmalıdır. Yazılı onam alınmalı ve hastanın dosyasına eklenmelidir. Aileden bireylerinden birisi, ilacın etkinliğini ve uyumu değerlendirmede sorumlu olmalıdır. Özkıyım riski olan ergenlerde ilaç verilimi, anne-babanın veya sorumlu birisinin denetiminde olmalıdır.

Tedaviye Uyum

Tedaviye uyum çocuk ve ergen psikiyatrisinde önemli bir konudur. Anne-baba

veya bakımverici, hekim ile çocuk arasında genellikle arabulucu olacağından, tedaviye uyum bu nedenle hekimle doğrudan ilişkinin olduğu erişkin psikiyatrisine oranla biraz daha karmaşıktır.

Açıktır ki reçete edilen bir ilaç, hekimin yönergesine uygun olarak verilmelidir. Düzensiz ilaç alınımı veya ilacın kesilmesi çocukta ilacın ani kesilme etkilerine neden olabilir. Çekilme sendromları bazen yan etkilerle karıştırılabilir, klinik tabloyu kötüleştirebilir veya yetersiz ilaç düzeylerine neden olabilir. Bazı olgularda, örneğin antipsikotik ilaç kullanımında, ilaç birkaç gün veya daha fazla kesildikten sonra tekrar optimal dozla başlandığında, çocukta akut distonik reaksiyon için artmış risk olabilir. Ayrıca, ilaç kesildikten sonra tekrar başladığında, aynı belirtileri kontrol altına almak için daha yüksek dozlar gerekebilir. Bu nedenle ilacın düzenli alınması konusunda aile uyarılmalıdır.

Birçok faktör tedaviye uyumu etkileyebilir. Bazı anne-babalar çocuklarında iyileşme gördüklerinde ilacı, hekime bildirmeden kesebilirler veya belirtiler şiddetlendiğinde hekimin onayı olmaksızın dozu yükseltebilirler veya çocuğu cezalandırma için fazla doz verebilirler.

Bazı çocuklar ve ergenler ilacı almaya direnç gösterebilir. İlacı alıyormuş gibi yapar fakat sonra ağızlarından çıkarabilirler veya dilinin altında veya dişler ile yanak arasında saklayabilirler. Bu tür olgularda ilacın alındığından emin olmak için kontrol etmek veya ilacı kırarak veya süspansiyon olarak vermek uygun olur. Ancak, bazı ilaçların bu şekillerde verilmesi biyoyararlanımı azaltabilir.

Çocuklarda ve ergenlerde tedaviye uyumu etkileyen diğer bir faktör yan etkilerle ilişkilidir. Eğer çocuk ilaç aldığı için kendisini farklı hissederlerse veya karın ağrısı gibi yan etkiler oluşursa ilaç alımı konusunda daha gönülsüz olacaklardır. Nöroleptik verilen çocukların ve ergenlerin çoğu böyle belirtilerin farkında olabilmekte ve bu da tedaviye uyumsuzluk yaratmaktadır.

Tedaviye uyumsuzluk, tedavinin başlangıcında ilacın beklenen etkileri ile yan etkilerinin çocuğa ve ailesine açıklamalarda bulunmakla azaltılabilir. Örneğin, ilacın istenen etkinliğinin oluşmasında kan-ilaç düzeyinin önemli olduğu vurgulanarak, ilacın doz atlamaksızın düzenli alınması anlatılabilir. Bazen aileler kendi psikopatolojileri veya başka nedenlerle tedaviyi bilinçli veya bilinçsiz olarak aksatabilirler.

Çocuğa ve Ergene İlaç Kullanmasının Öneminin Açıklanması

Hekim, çocuğa ve ergene psikopatolojisini ve anlama yetisini göz önünde bulundurarak, ilaç kullanmasının önemini uygun bir dille açıklamalıdır. Çocuğun tedavi işbirliğini sağlamak birçok nedenle yararlı olacaktır. Çocuğa ilaçtan beklenenler ile yan etkileri konusunda bilgilendirmenin yapılması, tedavi sürecinde çocuğun geri bildirimleriyle ilaç dozunu düzenlemede hekime yardımcı olacaktır.

Depresif çocuğun özkıyım riski varsa ve hastaneye yatırılmamışsa, çocukla ilgili sorumlu kişiler bu konuda uyarılmalıdır.

İlaç Seçiminde Tanı ve Uygulama

Doğru psikiyatrik tanı koymak ve binişik olan durumların farkında olmak çok önemlidir. Doğru tıbbi ve psikiyatrik öykü alma şarttır (önceki aldığı ilaçları, çocuğun bu ilaçlara klinik yanıtı, görülen yan etkiler ve alerjik reaksiyonlar vb.). İlaç kullanım öncesi, çocuğun tıbbi bir hastalığı var mıdır? Başka hastalıklar için ilaçlar kullanıyor mu? Verilecek ilaçların diğer ilaçlarla etkileşimi var mıdır? Bunlar gözden geçirilmelidir. İlaç kullanımında risk/fayda oranını göz önünde tutmak şarttır.

İlacın etkinliğinin ve yan etkilerin varlığının veya yokluğunun izlenebilmesi için, laboratuvar sonuçlarının veya diğer işlemlerin (EEG, EKG vs.), doz değişiklerinin, rebound veya çekilme belirtilerinin bilinmesi için mutlaka kayıt tutulmalıdır.

İlaç Verilmesi Öncesinde Değerlendirmeler

Tüm çocuklar için ayrıntılı tıbbi öykü alınmalı, fizik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Bu muayenelerde psikiyatrik belirtilere neden olabilecek organik veya eşlik edebilecek tıbbi hastalıkları araştırmak gereklidir. İlaçların olası yan etkileri yönünden, tedavi öncesinde başlangıç değerlendirmeler yapılmalı veya kayıtlar tutulmalıdır. Örneğin, metilfenidat kullanım öncesi boy ve kilonun ölçülmesi veya imipramin tedavisi öncesi EKG kaydının alınması gibi.

Fizik Muayene

Fizik muayene; vücut ısısı, nabız, solunum hızı ve kan basıncı ölçümlerini içermelidir. Kilo ve boy standart büyüme grafiklerine işlenmelidir.

Laboratuvar Testleri ve Tanı İşlemleri

İlaç kullanımı öncesinde aşağıdaki laboratuvar testlerinin ve tanı işlemlerinin yapılması sıklıkla önerilmektedir. Laboratuvar testler ilaca özgü olarak da tercih edilebilir.

1. Tam kan
2. Tam idrar
3. Kan üre nitrojen düzeyi (BUN)
4. Serum elektrolitleri (Na^+, K^+, Ca^{++})
5. Karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT, ALP, LDH, bilirubinler)
6. Gerekirse serum kurşun düzeyi
7. Madde kötüye kullanımı düşünülüyorsa, idrar veya kanda toksik maddelerin taranması

Lityuma başlanmasından öncesinde tiroid fonksiyonları ve böbrek işlevleri değerlendirilmelidir. Çünkü lityum böbrek üzerine olumsuz etkilere ve hipotiroidizme neden olabilir.

Prolaktin salınımı, tuberoinfundibuler dopamin yolu ve hipofiz laktotrofları yüzeyindeki D_2 reseptörleri üzerine dopaminin inhibitör işlevi tarafından kontrol edilir. Antipsikotikler ve kokain gibi D_2 blokaj işlemini veya fluoksetin gibi dopaminerjik işlevi dolaylı yoldan etkileyen ilaçlar yükselmiş prolaktin düzeylerine neden olabilirler. Bu durum kızlarda gonadotropin salınımının inhibisyonu, galaktore ve amonore, erkeklerde ise jinekomasti, azalmış testosteron düzeyi ve empotansla birliktedir. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda ve ergenlerde, haloperidol ve olanzapin (klozapinle değil) prolaktin düzeylerinde daha fazla artış gösterir. Belki de bunun nedeni çocukların ve ergenlerin tuberoinfundibuler sistemindeki dopamin reseptörlerinin daha çok sayıda olması veya daha duyarlı olmasıdır.

Hiperprolaktineminin çocukların ve ergenlerin genel olgunlaşması ve gelişimi üzerine, özellikle de endokrin ve merkezi sinir sistemi üzerine etkileri bilinmemektedir (13). Bu nedenle prolaktin düzeyini etkileyen ilaçların verilmesinden önce, başlangıç prolaktin düzeyinin saptanması faydalı olabilir.

Elektrokardiyogram

Çoğu psikoaktif ilacın veriliminde, kalp iletim sistemi (EKG ile gösterilebilir) ve hemodinami (örneğin, kan basıncı) üzerine yan etkiler görülebilir. Psikoaktif ilaca başlama öncesinde fizik muayenenin bir parçası olarak başlangıç EKG

önerilmektedir. Eğer kalp damar hastalığı bulguları var ise EKG tetkiki zorunlu olmalıdır. Özellikle trisiklik antidepresan ilaç verilmesi öncesi, özellikle yüksek doz kullanılacaksa başlangıç EKG önerilmektedir.

Elektroensefalogram

EEG tetkiki, antipsikotik, trisiklik antidepresan veya lityum kullananlara düşünülebilir; çünkü bu ilaçlar nöbet eşiğini düşürür veya başka EEG anormalliklerine yol açabilirler. Bu grup ilaçlar verilmeden önce konvulziyon öyküsü, antiepileptik ilaç kullanımı ve konvulziyon riski (beyin cerrahisi veya kafa travması gibi) sorgulanmalıdır.

Blanz ve Schmidt klozapin alan çocuklarda ve ergenlerde patolojik EEG bulgularında (kısa bifazik dalgalar) önemli derecede artışın olduğunu bildirmektedir (14). Benzer olarak, Remschmidt ve arkadaşları klozapin ile tedavi edilen 36 ergenin 16‘sında (%44) EEG değişikliklerinin olduğunu bildirmiştir (15). Klozapin tedavisinde, başlangıç EEG ve periyodik EEG izlemleri zorunlu olmalıdır.

Başlangıç Davranışsal Değerlendirme

Başlangıç davranış ve hedef belirtilerin özellikleri psikiyatrik dosyaya kaydedilmelidir. Davranış gözlemleri; bekleme odası, görüşme odası ve oyun odasındaki hekimin çocuğu doğrudan gözlemlerini, ailenin evdeki gözlemleri ve öğretmenin okuldaki gözlemlerini içermelidir. İlaçların değiştirebileceğini düşündüğümüz yeme ve uyku alışkanlıkları öğrenilmelidir. Gözlemler niceliksel ve niteliksel olarak belirtilmelidir.

Anormal İstemsiz Hareket Ölçeği'nin antipsikotik bir ilaç başlamadan önce uygulanması önerilmektedir. Çünkü gelişebilecek distoni ve diskenizileri değerlendirme önemlidir.

Puanlama ölçekleri psikofarmakolojik araştırmaların ana komponentidir. Ölçekler davranışın ardışık olarak niteliksel ve niceliksel olarak ölçülmesini sağlar. Ölçekler, araştırma dışı ortamlarda da faydalı olmasına karşın daha az kullanılmaktadır.

İlacın Seçimi ve Kullanımının Düzenlenmesi

Yan etkisi az olan psikotrop ilaçlar tercih edilmelidir. Tedavilerde algoritmaları tercih etmekte fayda vardır.

Çoğu olgunun tedavisinde başlangıç dozunun düşük olması önerilmektedir. Bu yaklaşım, terapötik doza ulaşma zamanını geciktirmesine karşın, birkaç nedenle yararlı yönleri vardır. Birincisi, farmakokinetik yalnızca yaş grupları arasında değil, aynı zamanda bireysel yönden farklılıklar gösterir. Genetik ve başka nedenlerle, bazı bireyler verilen ilaca aşırı duyarlı olabilir veya ilaç yavaş metabolize edilebilir. Başkaları ise ilaca daha dirençli olabilir veya ilaca yanıt vermeyebilir. Düşük dozla başlamakla hekim, düşük doza iyi yanıt veren veya yavaş metabolizması olan grubu kaçırmamış olur. Bazı çocuklarda stimulan ilaçlar (metilfenidat), optimal terapötik doz aşıldığında, davranışsal belirtilerde kötüleşme görülebilir. İkincisi, bazı ilaçların (örneğin metilfenidat) serum düzeyi ile klinik yanıt arasında anlamlı ilişki yoktur. Üçüncüsü, başlangıçta verilen yüksek doz ilaç çocuklarda davranışsal toksisiteye neden olabilir. Davranışsal toksisite yan etkilerden önce oluşabilir. Bu durumda hedef belirtilerin kötüleşmesi, hiperaktivite veya hipoaktivite, saldırganlık, artmış irritabilite, duygudurum değişiklikleri, apati ve azalmış konuşma görülür. Dördüncüsü, bazı yan etkiler düşük dozla başlamakla önlenebilir veya az oluşur. Örneğin, antipsikotiklerin akut distonik reaksiyonları ve lityumun bazı yan etkileri çoğu olguda serum düzeyleri ve serum düzeylerindeki hızla artışla ilişkilidir. Sedasyon yan etkisi yavaş doz artışları ile daha az yaşanabilir. Ancak, akut ajitasyonda veya akut psikotik evrede hızlı doz artışları yapılabilir.

İlaç verilmesinin zamanı ve günde kaç kez verileceği ilacın farmakokinetiği ile ilişkilidir. Örneğin stimulan ilaçlar sabah ve öğlen civarında sık verilirken, antipsikotik ilaçlarda başlangıçta 3-4 doza bölünerek sedasyon ve akut distoni riski azaltılabilir. Eğer ilacın yarılanma ömrü uzunsa günde bir veya iki doz şeklinde verilebilir. Örneğin antipsikotik ilaçlar çocuklara ve ergenlere yatma zamanı tek doz olarak verilebilir. Ancak trisiklik antidepresanların metabolizmalarının çocuklarda, ergenlere ve erişkinlere göre farklı olması, ayrıca çocukların kardiyotoksik etkilere daha duyarlı olmaları nedeniyle bölünmüş dozlarda verilmesi önerilmektedir.

İlaçların yan etkileri ile çocukların ve ergenlerin büyümesi, olgunlaşması ve gelişimi üzerine bilinen ve bilinmeyen etkilerinden dolayı, ilaç kullanımının mümkün olduğunca küçük dozda ve kısa süreli olması kabul edilen bir görüştür. "İlaç tatilleri", bazı çocuklar için, zamanla ilacın birikmiş etkilerini azaltmada yararlı bir yol olabilir. İlaç tedavisinin elverişliliği ve tipi, tanı ve bozukluğun şiddetine göre değişir. Stimulan ilaçlar bazı çocuklarda birincil olarak sınıf içinde davranışı iyileştirmeye yönelik veriliyorsa, bu çocuklarda hafta sonunda, okul tatillerinde ve uzun tatillerde (yaz tatili) sıklıkla ilacın kesilmesi mümkündür. Bu durum özellikle kilo veya boy yüzdesinde baskılanma

olduğunda daha da önem taşır. Çünkü, stimulan ilaç kesimini takiben boy uzaması ve kompansetuvar büyüme olabilmektedir. Ancak davranış sorunları fazla ve denetimi güç olan çocuklarda riskler gözönüne alınarak ilaç tatilleri uygulanmayabilir.

Uzun süreli antipsikotik ilaç kullanan çocuklarda ve ergenlerde tardif diskinezi gelişme olasılığı mevcuttur. Tardif diskinezinin verilen ilaç miktarı ve tedavinin süresi ile ilişkili olabileceğine yönelik bazı kanıtlar vardır. Ancak, bireyin yapısal duyarlılığının önemli rol oynadığı da gözlenmektedir (16). Antipsikotik ilacın miktarının azaltılması tardif diskinezi gelişme olasılığını azaltmada klinik olarak yararlı olabilir.

Hekimin amacı en az yan etki ile yeterli terapötik faydanın sağlanmasıdır. Risk/fayda oranın değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır. Yeterli belirti kontrolü yapılana kadar, ancak önerilen dozlarda ve üst sınırı geçmeyecek tarzda doz artışları yapılmalıdır. Ancak istenen klinik etkiyi sağlayan en düşük optimal dozu elde etmek önemlidir.

Yan Etkiler

Bütün ilaçlar, plasebo da dahil, istenmeyen etkilere veya yan etkilere sahiptir. Allerjik ve idiosinkrazik reaksiyonlar hariç tutulursa, gerçekte çoğu yan etkiler ilacın farmakolojik yapısının özelliğidir ve ilacın terapötik etkisi kadar beklenen bir durumdur. Tedavi yanıtı kadar, yan etki oluşumu da bireysel özelliklerle ilişkilidir.

Yan etkileri, istenmeyen etkiler olarak tanımlamaktayız. Bazen yan etkiler gerçekte ilacın arzulanan terapötik etkisi olabilir. Örneğin, iştahsızlık dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda kullanılan stimulan ilaçların genellikle arzulanmayan yan etkisidir, fakat ekzojen obezitesi olan hiperaktif bir çocuğun tedavisinde seçenek haline gelir.

Çoğu yan etki doz veya serum düzeyi ile ilişkilidir. Yan etkilerin çocuğun yaşı ve tanısına göre farklılık gösterebileceğinin kanıtları vardır. Örneğin, saldırgan davranım bozukluğu nedeniyle hastaneye yatırılmış okul çağı çocuklarında 0.04-0.21 mg/kg/gün dozlarında haloperidol aşırı sedasyon oluştururken (17), okul öncesi otistik çocuklarda 0.019-0.217 mg/kg/gün dozlarda sedasyon oluşmamaktadır (18).

İlaç seçiminde ve doz şemasının çıkarılmasında yan etkiler önemli rol oynar. Örneğin, şizofrenik bir ergende insomnia var ise, klinisyen düşük potensli

antipsikotik seçebilir ve ergenin uyuyabilmesine yardım edecek şekilde dozu düzenleyebilir.

Küçük çocuklar, büyük çocuklara göre sözel becerileri iyi olmaması nedeniyle daha az yan etki bildirirler. Bu nedenle bakımvericinin yan etkiler konusunda uyarılması gerekir. Yan etkiler periyodik görüşmelerde sorgulanmalıdır.

Kesilme/Çekilme Sendromları

Metilfenidat ve amfetaminler gibi hızlı metabolize edilen ilaçlar birden kesilebilir. Bununla birlikte, bu ilaçlar kısa yarı ömürlüdür ve olağan kullanımı sırasında akşama doğru serum düzeylerinin azalmasına bağlı olarak bazen rebound etkiler gözlenebilir.

Çekilme belirtilerinin etkilerini azaltmak için, ilaç birden kesmemeli, aşamalı olarak azaltılarak kesilmelidir. Antipsikotik ilaçların kesimi sonrası "çekilme diskinezi" belirtileri gözlenebilir. Bu nedenle ilaç kesim sonrasında da istemsiz anormal davranışların izlenmesi gereklidir. Gualtieri ve arkadaşları uzun süreli antipsikotik ilaçlar kullanan çocuklarda ve ergenlerde, ilaç kesimi sonrasında yaklaşık %10'unda fiziksel çekilme belirtileri (örneğin, iştah azalması, bulantı ve kusma, ishal ve terleme) ve akut davranışsal detoriasyon bildirmişlerdir (19). Çekilme belirtileri 8 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Eğer klinisyen çekilme belirtilerini iyi tanırsa, yeniden ilaç tedavisine dönmek zorunda kalmayacaktır.

Trisiklikler hızlı kesildiğinde, bazı çocuklar kolinerjik rebound ile sonuçlanan soğuk algınlığı benzeri çekilme belirtileri gösterebilir. Bu çocuklar karakteristik olarak bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler ve halsizlik hisseder. İlaç 10 günlük bir zaman dilimi içinde yavaş ve dozu azaltılarak kesilirse belirtiler daha az yaşanır. Çekilme belirtileri, yanlışlıkla ilacın yan etkileri veya psikiyatrik bozukluğun kötüleşmesi olarak algılanabilir.

Çekilme veya kesilme sendromu seçici serotonin geri alınım inhibitörlerinde de tanımlanmaktadır. Bunlar başdönmesi, başağrısı, bulantı, kusma, ishal, hareket bozuklukları, insomnia, irritabilite, görme bozuklukları, letarji, iştahsızlık, tremor ve düşük duygu durum belirtileridir. Çekilme belirtileri fluoksetin ile, sertralin ve paroksetine oranla daha azdır.

Benzer olarak, alfa-adrenerjik ilaçlar olan klonidin ve guanfasin hidroklorid kullanımı ile ortaya çıkabilen hipertansif reaksiyon, başağrısı ve ajitasyon risk

oluşturması nedeniyle aşamalı olarak kesilmelidir. Klonidinde bu daha önemlidir, çünkü yarılanma ömrü guanfasine göre daha kısadır.

İlaç Etkileşimleri

Çocuk ve ergen psikiyatrisi ile pediatri alanında çalışan hekimler ek tanı nedeniyle birden fazla ilaç kullanımı gereken olgularda bazı güçlükler ve kaygılar yaşayabilir. Örneğin, çocuk nörolojisi bölümü tarafından konvulziyonları nedeniyle izlenen ve uzun süre antiepileptik ilaç kullanan bir çocuğa, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu veya depresif bozukluk ek tanısı konulması durumunda tedaviye psikotrop ilaç eklenmesi gerekebilir. Bunun tersi olarak bir psikiyatrik bozukluk nedeniyle ilaç kullanan çocukların ve ergenlerin, enfeksiyon nedeniyle bir antibiyotik veya antihistaminik ilaç kullanması gerektiğinde pediatrist ilaç etkileşimleri yönünden kaygı yaşayabilir. Çocuk ve ergen psikiyatrisinde sık kullanılan ilaçların birbirleriyle ve diğer pediatrik ilaçlarla etkileşimleri hakkında bilinenler henüz azdır. Birden fazla ilaç kullanan çocuklarda ve ergenlerde ilaçların etkileşimi olasılığı nedeniyle yeni veya beklenmeyen etkilerin ortaya çıkması olasıdır. Bu nedenle ilaç etkileşimlerinin iyi bilinmesi ve hastanın ayrıntılı ilaç kullanım öyküsünün alınması önemlidir.

Kaynaklar:

1. Bowden CL, Sarabia F. Diagnosing manic-depressive illness in adolescents. Compr Psychiatry 1980; 21:263-269.
2. Carlson GA, Strober M. Manic-depressive illness in early adolescence. J Am Acad Child Psychiatry 1978; 17:138-153.
3. Horowitz HA. Lithium and the treatment of adolescent manic depressive illness. Dis Nerv Sys 1977; 38: 480-483.
4. Campbell M, Perry R, Green WH. The use of lithium in children and adolescents. Psychosomatics 1984; 25:95-106.
5. Teicher MH, Baldessarini RJ. Developmental pharmacodynamics. In: Poper C, editor. Psychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescents. Washinghton, DC: American Psychiatric Press, 1987: 45-80.
6. Geller B, Cooper TB, Graham DL, Fetner HH, Marsteller FA, Wells JM. Pharmacokinetically designed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6-to12-year-olds with major depressive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31: 34-44.
7. Jatlow PI. Psychotropic drug disposition during development. In: Popper C, editor. Psychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescents. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1987: 27-44.
8. Puig-Antich J. Affective disorders in children and adolescents: diagnostic validity and psychobiology. In: Meltzer HY, editor. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. New York: Raven Press, 1987:843-859.

9. Rivera-Calimlim L, Grieesbach PH, Perlmutter R. Plasma chlorpromazine concentrations in children with behavioral disorders and mental illness. Clin Pharmacol Ther 1979; 26:114-121.
10. Burke P, Puig-Antich J. Psychobiology of childhood depression. In: Lewis M, Miller SM, editors. Handbook of Development Psychopathology. New York: Plenum Press, 1990:327-339.
11. Herskowitz J. Developmental neurotoxicology. In: Popper C, editor. Psychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescents. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1987:81-123.
12. Klein RG. Pharmacotherapy of childhood hyperactivity: an update. In: Meltzer HY, editor. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. New York: Raven Press, 1987:1215-1224.
13. Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Spechler L, Gochman P, Bedwell J, Lenane MC, Rapoport JL. Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. J Child Adolesc Psychopharmacol 1999; 9:239-245.
14. Blanz B, Schmidt MH. Clozapine for schizophrenia [Letter]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993; 32:223-224.
15. Remschmidt H, Schulz E, Martin PMD. An open trial of clozapine in thirty-six adolescents with schizophrenia. J Child Adolesc Psychopharmacol 1994; 4:31-41.
16. Jeste DV, Wyatt RJ. Understanding and Treating Tardive Dyskinesia. New York: Guilford Press, 1982.
17. Campbell M, Small AM, Green WH, Jennings JG, Perry R, Bennett WG, Anderson L. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate: a comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. Arch Gen Psychiatry 1984; 41:650-656.
18. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. Am J Psychiatry 1984; 141:1195-1202.
19. Gualtieri CT, Quade D, Hicks RE, Mayo JP, Schroeder SR. Tardive dyskinesia and other clinical consequences of neuroleptic treatment in children and adolescents. Am J Psychiatry 1984; 141:20-23.

Bölüm 29

ŞİZOFRENİDE BEYİN GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Doç. Dr. Ali Saffet GÖNÜL, Dr. Ömer KİTİŞ, Dr. Çağdaş EKER, Prof. Dr. Nilgün YUNTEN, Dr. Özlem DONAT

Giriş

İnsanlık tarihi pek çok salgın ve ölümcül hastalıktan bahsetmektedir. Bu hastalıklar, salgın halde canlar aldıkları dönemde Tanrı'nın bir gazabı veya şeytanın bir işi olarak tanımlanmışlardır. Bu şekilde tanımlanmalarındaki en önemli neden, hastalığa yol açan etmenlerin tanınamaması veya bilinememesidir. Tıptaki ilerlemeler ile beraber artık hastalıklara çok daha farklı bir gözle bakmaya başladık ve her birine yol açan etkenleri bulmak için yoğun çabalar sarf etmekteyiz. Bugün için kanser ve kalp hastalıkları da dahil olmak üzere pek çok hastalıkta, hastalığın nedenlerini açıklayabilecek kuramlara sahibiz. Bir çok kuram deneysel ortamlarda test edilmiş ve net olarak ispatlanmıştır. Yakaladığı insanların zihinsel kapasitelerini yavaş yavaş azaltan şizofreni için ise diğer hastalıklarda gösterdiğimiz başarının halen çok gerisindeyiz.

Şizofreninin bir beyin hastalığı olduğu, onu ilk defa bilimsel düzeyde tarif eden Bleuler ve Kraepelin'den beri bilinmektedir. 1920'lerden beri şizofreni hastalarının beyinlerinin, diğer insanların beyinlerinden farklı anatomik ve histolojik özellikler gösterdiği dair ipuçları elde etmekteyiz. Son 10 yıl içindeki teknik ilerlemeler sayesinde ilk defa olarak genetik, histolojik, anotomik ve işlevsel değişiklikleri dikkate alan bütüncül bir yaklaşım içinde şizofreni ile ilgili yeni kuramlar ileri sürme ve test etme şansına sahip olduk.

Bugün için beyin görüntüleme alanında çalışan insanlar, sadece anatomik değişiklikler ile değil aynı zamanda genetik, bilişsel ve ilaç kullanımı gibi değişkenlerin hastalık süreci içindeki etkilerini araştırmaktadırlar. Bu nedenle biz bu yazımızda şizofrenide izlenen anatomik değişkenlerin dışında diğer etkenlerin yol açtığı değişkenler hakkında da bilgi vereceğiz.

Konunun daha iyi anlaşılması için önce bazı teknik bilgilere değineceğiz. Yapısal görüntüleme çalışmalarının bulgularını özetledikten sonra işlevsel çalışmalardan elde edilen önemli verilere göz atacağız. Yazımıza dopamin kuramının görüntüleme teknikleri ile nasıl incelendiğine ve antipsikotik ilaçların yol açtığı değişikliklere değinerek devam edeceğiz. En son olarak

genetik bilimi ile görüntüleme biliminin nasıl ortak çalışabileceği ile ilgili örnekler vereceğiz.

MRI'de temel fizik prensipler

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), manyetik bir alan içinde vücuda radyofrekans dalgaları gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin toplanarak görüntüye dönüştürülmesi ile çalışan kesitsel bir görüntüleme yöntemidir. İlk kez 1946 yılında Bloch ve Purcell tarafından tanımlanmıştır. İlk klinik uygulamaları ise 1973 yılında Lauterbur tarafından başlatılmıştır. Günümüzde MRI, yumuşak doku kontrast rezolüsyonu en yüksek görüntüleme yöntemidir (Edelman ve ark. 1996).

Medikal görüntülemede radyolog siyah ve beyaz, grinin tonları ile uğraşır. Bu tonları, X ışını kullanıldığında incelenen bölgenin kalınlığı, ışının geçtiği dokunun atom numarası, atenuasyonu ve imaja ulaşan X ışını miktarını belirler. MRI ve BT vücudun kesitsel, digital görüntülerini oluştururken dokunun belli fiziksel özelliklerini sayısal değerler halinde kompüterize ederek grinin tonlarında digital görüntüler ortaya çıkarırlar. BT'de incelenen her doku volümü (voxel) o volümdeki X ışını atenuasyonuna göre numerik değerler olarak temsil edilir. MRI'de ise gri tonları açıklamak X ışını kadar basit değildir. Enerji-madde ilişkisinden yola çıkan MRI'de bir doku bazı imajda beyaz iken bir diğerinde siyah olabilir. Bu farklılık dokunun iç yapı özellikleri yanı sıra seçilen pulse sekansları ve zaman parametreleri gibi birçok parametreye bağlıdır. MRI'nin basit anlamda nasıl işlediğini anlamak için nukleusların manyetik özelliklerini, radyodalgaları ile uyarıldığında nukleusların kollektif davranışlarını, nukleusların relaksasyon özelliklerini, dokuların ayırımı için kullanılan ekipman ve imaj tekniklerini gözden geçirmek gerekir (Atlas 2002).

NÜKLEER MAGNETLER

Nukleusu oluşturan proton ve nötronlar küçük bar magnetlere benzeyen magnetik özellikler içerirler ve magnetik alan oluştururlar. Çift sayıda proton ve nötron olan nükleuslarda dipollerin etkileşimi sonucu residüel bir magnetik durum kalmaz. Ancak tek sayılı proton ve/veya nötron olan nukleuslar NMR fenomeni sağlayan net magnetik dipole sahiptirler. Biolojik dokularda doğal olarak bu tip nükleuslar: Hidrojen (1 proton, 0 nötron), karbon-13 (6 proton, 7 nötron), Na-23 (11 proton, 12 nötron), fosfor-31 (15 proton, 16 nötron)'dir. H, Na ve fosforun pratikte hemen tamamı bu şekilde isotop formunda, karbon ise çoğunlukla atom numarası 12 (6 proton, 6 nötron) şeklindedir. Sadece % 1.1

oranda C-l3 şekli (nükleer magnetik moment içerir) vardır. H nükleusu tek bir protondan meydana gelir, tüm diğer nükleuslardan daha fazla güçte magnetik etkisi vardır. Hem su, hem yağda mevcut olup vücutta bol miktarda bulunur. Bu nedenlerle vücuttaki diğer nukleuslardan bin misli daha fazla magnetik momenti vardır ve MRI'de sinyal kaynağı olarak kullanılır.

Dıştan manyetik alan uygulanmadan doğal bir ortamda H nukleusları rastgele dağılır, net magnetizasyon sıfırdır. Güçlü bir eksternal manyetik alan uygulanınca (Bo) protonlar paralel ve antiparalel şekilde dizilirler. Düşük enerjideki nükleuslar eksternal manyetik alana paralel, yüksek enerji durumundaki nükleuslar antiparalel konumdadırlar. Bo'ya paralel düşük enerjideki nükleusların sayısı yarıdan biraz fazladır. Dağılımdaki bu ufak eşitsizlik dokuya net magnetizasyonu sağlar. Bo'ya paralel magnetik moment longitudinal magnetizasyondur. Bu da MR imajın yaratılmasını sağlayan magnetik etkiyi yaratır. Manyetik alanın 2. etkisi spin hareketidir (precession). Proton kendi aksı etrafında dıştan uygulanan manyetik alanın gücüne bağımlı şekilde spin hareketi yapar. Magnetik alan gücü ne kadar fazla ise precession frekansı o kadar güçlü olur. Dipollerin hepsi de aynı frekanstadır. Bu frekans ile, hastaya gönderilerek protonları eksite edecek elektromanyetik radyasyon ve receiver coil'ın hastadan alacağı sinyallerin frekansı aynı olmalıdır. Manyetik alan gücü ve precession frekansı arası ilişki LARMOR denklemi ile ifade edilir.

LARMOR DENKLEM_: W=§Bo
W= Precession frekansı (birim hertz)
l Hz= l cycle/sn.
MHz= l milyon cycle/sn.
l TESLA= 42.6MHz (42 milyon cycle/sn.)
§= gyriomagnetik ratio (nukleuslara göre sabit)
Bo= Eksternal magnetik alan gücü

Magnetik alan gücü bilinen bir ortamda farklı nukleuslar resonans frekansları ile tanınabilirler. Gönderilen radyofrekans pulsu protonlar ile aynı frekansta ise protonlar radyodalgalarından enerji alıp verebilirler (Rezonans). Hidrojen için rezonans frekansı l.5 Teslada 63.89 MHz, l Teslada 42.6 MHz, 0.5Teslada 2l MHz.'dir. C-l3'ün l Teslada precession frekansı l0.7 MHz.'dir (Atlas 2002).

DOKU MAGNETİZASYONUNUN ÖLÇÜMÜ

Doku magnetik alan içinde değilken net magnetizasyon sıfırdır. Magnete yerleştirildiğinde (Bo-eksternal manyetik alan) 5-l0 sn. içinde dokunun net magnetizasyonu (M) Bo gücü ile doğru orantılı olarak dengeye ulaşır (Mo).

Dengedeki net magnetizasyon Bo yönündedir. Bu yön longitudinal yön (z aksı) olarak adlandırılır. Dokunun net magnetizasyonu ana manyetik alan ile aynı yönde iken Bo'nun gücü doku magnetizasyonundan milyonlarca daha fazla olduğu için dokunun manyetizasyonunu ölçüm son derece zordur. Bu nedenle doku magnetizasyonunu ölçmek için longitudinal magnetizasyon Bo'ya dik transvers plana dönderilir. Bunun için yine Larmor frekansında RF dalgaları Bo'ya dik şekilde yollanır. Böylece dokunun longitudinal magnetizasyonu RF pulsu ile 90 derece çevrilir, transvers plana getirilerek ölçüm olanağı sağlanır (Atlas 2002).

RELAKSASYON ZAMANLARI

Tl Relaksasyon zamanı (Spin-lattice, longitudinal relaksasyon):
90 derece RF pulsdan sonra transvers plana gelen magnetizasyonun eksternal manyetik alan yönünde longitudinal magnetizasyonun %63'ünün oluşması (recovery) için geçen süredir. 90 derece RF pulsun etkisi longitudinal magnetizasyonu transvers plana getirerek ölçülebilmesini sağlamaktır. RF pulsu kesilince enerji absorbe etmiş yüksek enerjili protonlar ortama yani lattice'e enerji vererek düşük enerjiye dönerler. Bu enerji alışverişi sonucu horizontal komponent giderek zayıflarken vertikal komponent artar. Sonuçta dokunun transvers magnetizasyonu kaybolur, çevre moleküllere enerji transferi bitince doku RF pulsu verilmeden önceki haline ulaşır.

Tl ve T2 relaksasyon zamanlarının bitimini saptamak zor olduğu için sinyal intensitelerinin gücüne göre bir takım denklemler sonucu %63 oranı belirlenmiştir.

T2 relaksasyon zamanı (Spin-spin, transvers relaksasyon):
Doksan derece RF pulsu kesildikten sonra horizontal plandaki magnetizasyonun %63 değer kaybetmesi için geçen süredir. Doksan derece pulstan hemen sonra transvers magnetizasyonun gücü 90 derece puls öncesi longitudinal magnetizasyonun gücüne eşittir. Yanı sıra protonların spin hareketi eksternal manyetik alan yönünde olduğu gibi birbiri ile aynı fazda oluşmaktadır. Zaman geçtikçe manyetik alanın tamamen homojen olmayışı nedeni ile protonlar arası etkileşim sonucu faz kaybı gelişmeye başlar. Protonlar spin hareketine devam eder ancak giderek manyetik dipol vektörleri farklı yönlere döner. Dipoller faz kaybettikçe transvers magnetizasyon azalır. Bu arada bazı protonlar daha hızlı spin yaparken bazısı daha yavaştır, böylece receiver coil'dan saptanan sinyal giderek azalır.Tl ve T2 relaksasyon zamanları birbirinden bağımsız ancak aynı anda gelişen 2 mekanizmadır.

Tl ve T2 relaksasyon zamanlarının sinyal gücüne etkisi:
Kısa Tl zamanı olan dokunun longitudinal magnetizasyonu uzun Tl süresine sahip dokuya göre daha hızlı gelişir, bu dokuda longitudinal recovery daha fazla olduğu için 90 derece RF pulsu ile transvers plana getirildikten sonra yapılan ölçümde daha fazla sinyal oluştuğu için hiperintens görülür. T2'de durum tersinedir. T2 zamanı ne kadar kısa ise faz kaybı (dephasing) o kadar çabuk oluşur, transvers magnetizasyon hızla azalır, sinyal de azdır (hipointens). T2 uzun ise tersine hiperintens görülür. Ör.: Su Tl ve T2 süresi uzun bir ortamdır. Tl ağırlıklı çekimlerde longitudinal recovery az olduğu için alınan sinyal de azdır, hipointens görülür. T2 ağırlıklı göüntülerde ise T2 süresi uzun olduğu için hiperintens izlenir.

PULSE SEKANSLARI

RF pulsun hastaya yollanması, alınması, kesitlerin seçimi, gradient manipulasyonu gibi faktörler sekansı oluşturur.
SPİN EKO (SE): Klinik MR görüntülemede en sık kullanılan sekanstır. 2 parametre vardır;
TR (repitition time): 90 derece pulslar arası süre
TE (echo time): 90 derece pulsdan sonra eko alınması için geçen süre

Spin eko magnetik inhomojeniteleri kompanse eden bir tekniktir. Transvers magnetizasyonda protonların dipol-dipol etkileşimi sonucu dephase oluşmakta, protonlar arası bu etkileşim irreversibl ve dokuya bağımlı olarak gelişmektedir (GERÇEK T2). Gerçek T2 zamanı yanısıra statik magnetik alandaki inhomojeniteler ve kesit alırken kullanılan gradient coil'ların oluşturduğu inhomojeniteler de mevcuttur. Bunlar reversibl T2' etkisini meydana getirirler. Dokunun irreversibl olan gerçek T2 zamanı ile reversibl ekstrensek etkilerden oluşan T2' zamanı toplamı T2* zamanını meydana getirir (T2*=T2+T2').

T2' etkisi ile T2* gerçek T2'den daha kısadır. Spin eko görüntülemede amaç reversibl inhomojeniteleri yok etmek, böylece doku magnetizasyonu ve sinyal kaybı ölçümlerini mümkün olduğunca dokuya özgü yapmaktır. Yani gerçek T2'ye bağlı imajı elde edip T2' etkilerini yok eder.

90 derece RF pulsu verilip kesildikten sonra longitudinal recovery, horizontal decay başlar. Protonlar T2 mekanizması ile zayıflarken (T2) bir kısmı da çevre inhomojenitelere bağlı olarak dephase olur (T2'). Sonuçta protonların bir kısmı hızlı, bir kısmı daha yavaş spin hareketi yapmaya başlarlar. Hızlı hareket edenler öne, yavaş hareket edenler arkaya düşer. Bu farklılığı gidermek için spin

eko sekansta 90 derece RF pulsundan sonra l80 derece ikinci bir pulse verilir (TE' nin yarısı süresinde), tüm protonlar saat kadranı yönünde terse çevrilir. Sonuçta l80 derece pulse öncesi hızlı olmaları nedeni ile önde yer alan protonlar bu kez en arkaya düşer, arkada olan yavaş protonlar ise öne geçmiş olur. Yine TE/2 süresince vakit geçtiğinde arkadaki hızlı protonlar öndeki yavaş protonları yakalamış olur. Sonuçta protonların çoğu tekrar aynı fazda spin hareketi yapmaya başlarlar. TE süresi tamamlandığında dokunun sinyalleri ölçülür. Bu teknik ile eksternal inhomojeniteler giderilerek dokuya özgü irreversibl dephasing yani gerçek T2 relaksasyon zamanı ölçülmüş olur.

SPIN EKO SEKANSTA KONTRAST

Tl ağırlıklı (TlA), T2 ağırlıklı (T2A), proton dansite görüntüleri almak için 2 parametre kullanılır; TR ve TE. Longitudinal magnetizasyonu belirleyen TR iki 90 derece RF pulsu arası süredir. Kısa Tl ve uzun Tl relaksasyonlu dokuların longitudinal recovery farkını ortaya çıkarabilmek için Tl ağırlıklı (T1A) sekansta TR zamanı kısa tutulur. T2 farklılıkların ortaya çıkmaması için de TE süresi de kısa tutulmaktadır. T2W sekansta ise TR ve TE uzundur. Tl farkı azalırken T2 farklılıklar ön plana çıkar. Proton dansite görüntüde ise TR uzundur. Tl recovery tama yakın oluşmuştur, TE kısadır, henüz T2 decay minimaldir.

GRADIENT EKO SEKANSI

Hızlı imaj elde etmek için Frahm ve arkadaşlarının geliştirdiği bir tekniktir. Bir imaj sekansında en çok vakit alan parametre TR faktörüdür. SE' da l80 derece pulse ile yapılan dephasing-rephasing işlemi kısa TR ile mümkün değildir. Çok kısa TR'de longitudinal magnetizasyonda recovery çok azdır, dolayısı ile bir sonraki pulse ile transvers plana getirilen magnetizasyon da az olur. Gradient echo tekniğinde bu sorunları çözmek için:

l. Spinleri dephase etmek: l80 derece pulse yerine magnetik alan gradientleri kullanılır. Frequency encoding gradient açılarak protonlarda iatrojenik olarak dephasing sağlanır, yani magnetik alan inhomojenitesi kasıtlı olarak arttırılır. Belli süre sonra magnetik gradient tekrar, bu kez ters yönde açılır, SE'da l80 derece pulse ile yapılan rephasing işlemi gerçekleştirilir. SE' dan farkı dephase-rephase yaparken magnetik alandaki intrensek, dokuya özgü inhomojenitelerin kalmasıdır. Yani gerçek T2 yerine T2* ölçülür.

2. TR kısa ise longitudinal magnetizasyon azdır. Hızlı gradient echo çekimlerde

yapılan hile, 90 derece pulse yerine 90 dereceden az pulse vererek longitudinal magnetizasyonun tamamı yok edilmeden bir kısmının korunmasıdır. Sonuçta kısa TR sonrası pulse tekrarlandığında transvers plana döndürülecek longitudinal magnetizasyon sağlanmış olur.

İmajın özelliğini flip angle (FA) ve TE belirler. Küçük flip angle tekniklerde vertikal akstan fazla magnetizasyon çekilmediği için longitudinal magnetizasyonda recovery az olur, yani Tl bilgi az olur, görüntü T2 ağırlıklıdır. Tl bilgiyi arttırmak için flip angle açısı yüksek tutulmalıdır. TE' de kısa olmalıdır. TE uzun tutulursa longitudinal recovery biter ve Tl bilgi kalmaz. T2 etkisini arttırmak için TE uzatılarak horizontal decay oranları arasındaki fark arttırılır, TE kısa olduğunda T2 bilgi de az olur.
Proton dansitede hem flip angle hem TE küçüktür (Edelman ve ark. 1996).

PROTON MR SPEKTROSKOPİ

MR spektroskopinin 50 yılı aşan süre önce keşfi atom ve moleküllerin noninvaziv şekilde incelenebilmesini sağlamış, bu yöntemin evolüsyonu klinik kullanımda MRI' ye ulaşmıştır. Nükleer manyetik rezonans prensipleri 1946 yılında Purcell ve Bloch tarafından ortaya konmuştur. 5 yıl sonra Proctor ve Yu bir nukleusun rezonans frekansının kimyasal ortama bağlı olduğunu, ortama göre Larmor frekansında küçük farklılıklar oluştuğunu öne sürmüştür. Nukleusu saran elektronların manyetik alanları ile oluşan bu nükleer davranış kimyasal kayma (chemical shift) olarak adlandırılmıştır (Salibi ve Brown 1996)

Manyetik alan gücü bilinen bir ortamda farklı nükleuslar rezonans frekansları ile tanınabilirler. Gönderilen RF pulsu protonlar ile aynı frekansta ise protonlar radyo dalgalarından enerji alıp ortama geri verirler (REZONANS). Protonların rezonans frekansı eksternal manyetik alan gücü yanı sıra kimyasal moleküler yapılarına da bağlıdır. Bu nedenle su ve yağ molekülü bileşiminde hidrojen farklı rezonansa sahiptir. MRI tipik olarak su frekansına ayarlı olduğu için yağın frekansı doğru tanımlanmaz ve kimyasal kayma artefaktı meydana gelir. Kimyasal kayma MRI' de artefakt nedeni iken MRS' de bilgi kaynağı olarak kullanılmaktadır.

MR spektroskopinin klinik kullanımında amaç patolojik ve normal dokuyu ayırt ederek tanı ve tedavi planlanmasında yararlanmaktır. MRI' de görüntü temel olarak su ve yağ protonlarının sinyalleri ile oluşmaktadır. Diğer metabolitler konsantrasyonları su ve yağa oranla çok düşük olduğundan protonları MRI' de görüntüye katkıda bulunamaz. MRS'de ise bu az miktardaki metabolitlerin

sinyallerini ölçmek amaçlanmaktadır. Homojen bir manyetik alanda RF pulsu yollanıp kesildikten sonra protonların sinyalleri toplanırken metabolitlerin oluşturduğu farklı Larmor frekansları, relaksasyon zamanları saptanmaktadır. Son yıllarda hardware ve software gelişimi ile spektral analizlerde sinyal/gürültü oranı (S/N) ve geometrik rezolüsyon arttırılarak klinik uygulamada MRS biyokimyasal olayları inceleme olanağı sağlayan kimyasal bir analiz tekniği durumuna ulaşmıştır.

Yıllar boyunca MR Spektroskopi araştırmaları birçok nukleusu (1H, 31P, 19F, 13C, 14N ve 23Na) ve organı farklı manyetik alan güçlerinde (1.5, 2, 4, 7 Tesla) kapsamıştır. Günümüzde uygun hadware ve software programları içeren 1.5 Tesla MRI cihazlarının yaygınlaşması ile beyinde proton MRS incelemeleri rutin nöroradyolojik çalışmalar arasına girmektedir.

Beyin proton MRS'de spektrum NAA (N-acetylaspartate), Cr (Creatine/ phosphocreatine), Cho (Choline), Lac (Lactate) gibi birçok metabolitten oluşmaktadır. Neonatal beyinde dominant metabolit choline, matür beyinde NAA'dir. Beyin matürasyonu geliştikçe NAA/Cr oranı artar (nöron gelişimi artar), Cho/Cr oranı düşer. Cholin miktarı beyaz cevherde gri cevhere göre hafif fazladır. Olgunun yaşı ve teknik parametreler göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede neoplazik, iskemik, enfeksiyöz nedenli birçok serebral hastalığın tanısında ve takibinde bu metabolitlerin önemli yerleri vardır (Castillo ve ark. 1996, Cousins 1995).

MAGNETİZASYON TRANSFER GÖRÜNTÜLEME

MRI incelemelerde magnetizasyon transfer (MT) tekniği, doku içerisindeki yapısal farklılıklardan ortaya çıkan kontrast özelliğini ortaya koyan bir satürasyon yöntemidir (Loevner ve ark. 1995). MT tekniği ile, protein ve hücre membranı gibi makromoleküllere bağlı olan protonlar ile daha serbest hareket edebilen (su, vs.) protonlar arasındaki etkileşimlerden ortaya çıkan sinyaller baskılanmaktadır. Bu amaçla, makromoleküllere bağlı protonların relaksasyonları özel bir puls ile satüre edilmektedir (Loevner ve ark. 1995, Richert ve ark. 1998).

MT görüntüleme, beyaz cevherdeki hücre membranları ve myelin gibi makromoleküllere sıkıca bağlı protonların görüntülenmesini sağlar, ki bu protonlar oldukça kısa relaksasyon zamanları nedeniyle konvansiyonel MRI'de izlenmezler. Serbest su ile bağlı protonlar arasındaki magnetizasyon değişimi magnetizasyon transfer oranı (MTR) ile ifade edilir ve bu sayede makromoleküler doku bütünlüğü kantitatif olarak ölçülebilir (Foong ve ark. 2001).

FONKSİYONEL MRI (BOLD)

Beyin aktivasyonunun görüntülenmesi değişen lokal hemodinami sonucu su sinyal intensitesinin artışının saptanması esasına dayanır. Fonksiyonel MRI nöronal aktivite ve lokal kan sinyal değişimleri sonucu oluşan kan oksijenasyonu ile anatomik görüntülere fonksiyonel bilgilerin eklenmesi ile yapılan çalışmaların jenerik ismidir. Başlangıç çalışmalarda paramanyetik kontrast madde kullanılmış, sonra kan akımı, kan volümü ve oksijenasyonda değişim sonucu eksojen ajan verilmeden sinyal intensite farkı oluşturulabileceği saptanmıştır. Bu tip intrensek kontrast mekanizmalar kullanılarak aktive olan motor, sensoryal, vizüel korteks gibi birçok bölge EPI veya FLASH sekansları ile görüntülenebilmektedir. Preoperatif değerlendirmeler, epilepsi, şizofreni araştırmaları örnek kullanım alanlarındandır (Lee ve ark. 1999, Kollias ve ark. 2000, Krings ve ark.. 1999).

BOLD (Blood oxygenation level dependent contrast) en yaygın kabul gören beyin aktivasyonunu haritalama yöntemidir. l990'da bulunan bu yöntemin beyin aktivasyonu uygulamaları l99l'de, ilk yayınlar ise l992'de yapılmaya başlanmıştır (Moonen ve Bandettini 1999).

BOLD MEKANIZMASI: Hastaya yapılan uyarı sonucu ilgili kortikal bölgede nöronal aktivite artışı oluşmakta, gelişen lokal vazodilatasyon ile lokal kan akımı artmaktadır. Kan akımı artışı ven ve venüllerde oksijenize Hb artışına, paramanyetik etkili deoksiHb azalmasına neden olur. Bu olaylar sonucu dokuda T2 ve T2* kontrast artar. BOLD kontrast, T2 ve T2* sekanslar ile belirlenir. fMRI için kullanılacak teknik ile (EPI veya FLASH) incelenecek bölgeye en uygun planda aktivasyon öncesi ve aktivasyon sonrası seri hızlı kesitler alınır. Aktivasyon öncesi kesit sonrakinden çıkarılarak (subtraksiyon) saptanan sinyal artışları konvansiyonel anatomik imaja eklenir. Kortikal drenaj venlerinin ve pulsasyon artefaktların kortikal sinyalleri ile ayırımına dikkat etmek gereklidir. EPI uzun eko serisi ile kimyasal shift ve manyetik suseptibilite artefaktlarına sensitif bir tekniktir. Özellikle Gradient eko BOLD teknikler kulanıldığında drenaj venlerin parlaklaşması daha belirgin olacağından değerlendirmede bu özellikler göz önünde bulundurulmalıdır (Moonen ve Bandettini 1999).

DIFÜZYON MANYETIK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile dokular T1 ve T2 sinyal özelliklerine dayanarak birbirinden ayırt edilmektedir. Difüzyon MR görüntüleme, T1 ve T2 dışındaki mekanizmalar kullanılarak dokuların mikroskobik düzeyde incelendiği bir yöntemdir. Klinik uygulamada en büyük yararı inmenin

görüntülenmesinde olmuştur (Gray ve ark. 1998).

TANIMLAMALAR / TEMEL KAVRAMLAR:

Difüzyon: Meloküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele hareketlerine difüzyon denir. Difüzyon, kısıtlanmadığı sürece her yöne doğru olur. Bir manyetik gradient uygulandığında mokelüler difüzyon spin eko sinyal amplitüdünde azalmaya yol açar. Ancak difüzyonun bu etkisi standart spin eko görüntülerde farkedilemeyecek kadar küçüktür. Difüzyon etkisini ölçebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler kullanılır.

İzotropik difüzyon: Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur; buna izotropik difüzyon denir. Örneğin gri cevherde difüzyon izotropiktir.

Anizotropik difüzyon: Mikroyapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlere göre daha fazla olabilir; buna anizotropik difüzyon denir. Örneğin myelinli beyaz cevher lifleri boyunca difüzyon hızlıdır; ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır. Beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir.

DİFÜZYON VEKTÖREL GÖRÜNTÜLEME (DİFÜZYON TENSOR GÖRÜNTÜLEME):

DTI doğrusal olarak bir yönde organize olmuş dokuların (myelinize beyaz cevher gibi) bütünlüğünü değerlendiren bir MRI tekniğidir (Kubicki ve ark. 2003). Solid dokularda difüzyon üç boyutlu ve anisotropiktir (farklı yönlerde farklı karakteristiklerde) ve DTI difüzyonun bu farklı yönlerinin ortaya konması için geliştirilmiştir. Bu yöntem sayesinde, görünüşte difüzyon katsayısı (ADC) hesaplanması ile difüzyonun büyüklüğü ve fraksiyonel anisotropi (FA) ölçümleri ile anisotropinin derecesi saptanabilir. Doku bütünlüğünün bir şekilde bozulması, su moleküllerini hareketine karşı olan bariyerlerin ortadan kalkmasına ve buda ADC değerlerinde artmaya, FA değerlerinde azalmaya neden olur (Rovaris ve ark.). Bu yöntem ile serebral traktüsler ve fibriller boyunca oluşan anizotropik difüzyonun kantitatif değerlendirilmesi mümkündür ki bu sayede bu teknik çeşitli santral sinir sistemi hastalıklarının araştırılmasında kendine kullanım alanı bulmuştur.

NÖROKİMYASAL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) ve SPECT (Tek Foton Emisyon

Tomografisi) tarafından kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Her iki yöntemde düşük şiddete radyoaktif madde taşıyan işaretlenmiş “radiotracer” moleküller aracılığıyla canlı beynin işlevini görüntülemeyi amaçlar. İşaretlenmiş olan bu moleküller beynin kendi metabolizması içinde reaksiyona girebilir veya başka moleküllere bağlanabilir. Örneğin işaretlenmiş 2-deoksi glukoz bölgesel beyin metabolizması hakkında bize bilgi verebilir. 11C ile işaretlenmiş racloprid (dopamin 2 reseptör antogonisti) beyindeki D2 reseptörlerine bağlanarak reseptörlerin miktarı hakkında bize fikir verebilir.

Molekülleri işaretleyebilmek için radyoizotop üretimine ihtiyaç vardır ve bu ancak laboratuar şartlarında siklotron kullanılarak gerçekleştirilebilir. Karbon 11, Florin 18 veya Oksijen 15 gibi işaretleyicilerin yarı ömürleri birkaç dakidan birkaç saat arasında değişmektedir. Bu kısa yarı ömür deneklerin veya hastaların uzun süreli radrasyona maruz kalmasını engellerken 15O gibi yarı ömürü çok kısa olan işaretleyiciler ile sürekli izlem gereken ve beynin işlevinin takip edilmesi gereken paradigmalar araştırılmaktadır. Örneğin, görsel uyaran vererek her uyaran ile belirli merkezlerin işlevini test edilmektedir.

SPECT ile yapılan araştırmaların önemli bir kısmında 99mTc HMPAO kullanılmaktadır. Bu madde kısa süre içinde beyine ulaşmakta ve hidrofilik özelliğini kaybederek o anda beyinde bulunmuş olan bölgesel beyin kan akımını tespit etmemizi sağlamaktadır. Diğer sık kullanılan işaretleyici ise İodin 123’tür Genellike 123I, bir antipsikotik olan benzamide (123I-BZM SPECT)eklenerek dopamin reseptörleri araştırılabilir.

PET kamareları, aynı izotopdan yayılan 2 zıt paralel pozitronu tespit ederken, SPECT kameraları tek gamma radyasyonunu tespit etmektedir. Bu nedenle SPECT ile görüntü kalitesi daha düşük kalmaktadır. PET ile rezolüsyon ortalama makinelerde yaklaşık 5 mm cıvarındayken (fizksel olarak 3 mm’nin altına inmesi mümkün değildir), SPECT’te rezolusyon ortalama kameralar ile yaklaşık 7 mm cıvarındadır. Ancak, SPECT sistemlerinin daha ucuz olması nedeniyle daha yaygın kullanılmalarına yol açmıştır. Son yıllarda hassasiyeti yüksek kameralar ile SPECT’te elde edilen görüntülerin rezolüsyonları 5 mm’ye kadar düşmüştür.

Şizofreni araştırmalarında, özellikele beynin metabolizmasını ölçmek için işaretlenmiş glukoz kullanılmıştır. Dopamin döngüsü ve dopamin reseptörleri diğer ilgi alanları olmuştur. Reseptörlerin durumu sıklıkla 11C ile rakloprid ile yapılmaktadır. Raklopridin reseptör affinitesi dopaminden fazla ama diğer kullanılan antipsikotiklerden daha düşüktür. Bu nedenle rakloprid

antispikotiklerin işgal etmediği reseptörlere bağlanarak atipsikotik-dopamin reseptör kinetiğini araştırmamız konusunda bize yardımcı olur. Dopamin döngüsü sıklıkla 18F-DOPA ile araştırılmaktadır.

ŞİZOFRENİDE MRI BULGULARI

Krapelin ve Bleuler, "dementia prekoks" ve "şizofreni" isimleri altında bir grup belirtiyi tanımlarken, bu belirtilere yol açan sürecin beyinden kaynaklandığına inanmış olmalarına rağmen, yaşadıkları dönemde bu yönde veri elde edilememiştir. Uzunca bir süre gelişen klinik durumu açıklayacak beyin patolojisine rastlanmamıştır. Bu cesaret kırıcı durum 1976'da Johnstone'un şizofreni hastalarında ilk bilgisayarlı tomografi çalışmasını açıklaması ile yerine daha üretken bir döneme bırakmıştır. Her ne kadar Johnstone'dan önce pnömoensefalografi çalışmalarında ventriküllerde genişleme olduğu gösterilmiş ise de kullanılan yöntemin çok kabaca fikir vermesi nedeniyle bu bulgular bilim dünyasından yeterince saygı görmemişlerdir (Haug 1962, Jacobi 1928).

Bilgisayarlı tomografi (BT) çalışmalarının yerini 1980'lerin ikinci yarısından itibaren MRI çalışmaları almıştır. MRI çalışmalarının, BT çalışmalarına olan en büyük üstülüğü yumuşak dokuyu çok daha iyi göstermesidir. Son zamanlarda gri ile beyaz maddeyi ayırt edebilecek yöntemlerin gelişmesi ve voksel tabanlı analizlerin yapılabilmesi ile daha detaylı ve güvenli analizler yapılabilmektedir.

Analiz yöntemleri sadece beyin görüntüleme alanında değil aynı zamanda post-mortem incelemeler alanında da gelişme göstermiştir. Yeni post-mortem çalışmalarda amigdala-hippokampal kompleksi ve parahippokampal girusu içeren temporal lob ve limbik sistemler ile beraber lateral ventrikül çevresi yapılarda anomaliler tespit edilmiştir (Benes 1991, Colter 1987, Bogerts 1985). Bu yapılardaki patolojinin daha çok sol tarafta olduğu bildirilmiştir (Crow 1997, 1998). Diğer çalışmalarda ise bazal ganglia ve singulat kortekste de anomali bildirilmiştir (Bogerts 1985, Benes 1992). Bu çalışmaları sonuçlarının hemen hemen hepsi bu yazıda inceleyeceğimiz MRI çalışmaları ile canlı beyinlerde de gösterilmiştir.

Tablo 1'de 1988'den günümüze kadar yapılan MRI çalışmaları bulgularına göre sınıflandırılmıştır. Bu tabloda yöntemsel açıdan mümkün olduğunca sorunsuz çalışmalara yer vermeye çalıştık. Bu şekilde bir sınıflandırma ile tekrarlayan bulguların daha kolay anlaşılacağını tahmin ediyoruz.

Tablo 1: Şizofrenide Magnetik Rezonans Görüntüleme ile Yapılmış Çalışmalar

Beyin Bölgesi	Toplam çalışma sayısı	Pozitif çalışmların oranı (%)	Negatif çalışmaların oranı (%)	Kaynaklar
Tüm beyin	50	22	78	+ (Andreasen 1990, 1994; Gur 1994, 1998b, 1999; Jernigan 1991; Nasrallah 1990; Rajanethinam 2000; Sanflipo 2000a; Staal 1998; Whitworth 1998) - (Barta 1990; Bilder 1994; Blackwood 1991; Breier 1992; Buchanan 1993, 1998; Cannon 1998; Colombo 1993; Dauphinais 1990; DeLisi 1991, 1992; Flaum 1995; Goldstein 1999;Harvey 1993;Hazlett 1999; Hirayasu 1998, 2000; Johnstone 1989; Kawasaki 1993; Kelsoe 1988; Keshavan 1998a, 1998b; Lawrie 1999; Marsh 1994,1999; Meizenzahl 1999 ; Nopoulos 1995, 1999; Reite 1997; Rossi 1990, 1994a; Schaepfer 1994; Shenton 1992; Stefanis 1999; Sullivan 1998; Velakoulis1999; Vita 1995; Zipursky 1992, 1997)
Ventrikül				
Lateral ventrikül	55	80	20	+ (Andreasen 1990, 1994a; Barr 1997; Becker 1990[a] ; Bogerts 1990[a] ; Bornstein 1992; Buchsbaum 1997; Cannon 1998; Corey-Bloom 1995; Dauphinais 1990; Degreef 1990, 1992a; DeLisi 1991, 1992; Egan 1994; Flaum 1995; Gur 1994; Harvey 1993; Johnstone 1989; Kawasaki 1993; Kelsoe 1988; Lauriello 1997; Lim 1996; Marsh 1994, 1997, 1999;McNeil 2000;Narr 2000; Nasrallah 1990; Nieman 2000a Nopoulos 1995; Rossi 1988; Roy 1998a ; Sanflipo 2000a; Staal 2000; Stratta 1989; Suddath 1989, 1990; Sullivan 1998; Symonds 1999; Vita 1995; Whitworth 1998; Zipursky 1998a) - (Blackwood 1991; Colombo 1993; Hoff 1992; Jernigan 1991;Lawrie 1999; Rossi 1990, 1994a; Schwartz 1992; Schwarzkopf 1990; Shenton 1991, 1992)
3. ventrikül	33	73	27	+ (Becker 1996; Bornstein 1992; Dauphinais 1990; Degreef 1990, 1992a; Egan 1994; Flaum 1995; Kelsoe 1988; Lauriello 1997; Lawrie 1999; Lim 1996; Marsh 1994, 1997;McNeil 2000; Meisenzahl 1999; Narr 2000; Nasrallah 1990; Pearlson 1997b; Rossi 1994a; Sanfilipo 2000a; Schwarzkopf 1990; Staal 2000; Sullivan 1998; Woodruff 1997b) - (Andreasen 1990; Barda 1990; Colombo 1993; DeLisi 1991; Roy 1998; Schwartz 1992; Shenton 1992; Suddath 1990; Zipursky 1992)

4. Ventrikül	5	20	80	+ (Keshavan 1998b) - (Lawrie 1999; Rossi 1988; Shenton 1992; Stratta 1989)
Temporal lob	137	-	-	
Tüm temporal lob	51	61	398	+ (Andreasen 1994a; Barta 1990; Becker 1996; Bilder 1999, Bogerts 1990; Braynt 1999;Cannon 1998; Dauphinais 1990; Delisi 1991; Di Michele 1992; Egan 1994; Gur 1998b; Harvey 1993; Jernigan 1991; Johnstone 1989; Kikinis 1994b, Marsh 1997, 1999; Nopolous 1999; Rossi 1988, 1989b, 1990, 1991; Sanfilipo 2000b; Suddath 1998, 1990; Sullivan 1998; Turetsky 1995; Woodruff 1997b; Woods 1996; Zipursky 1992) - (Altshuler 1998; Becker 1990; Bilder 1994 [c]; Blackwood 1991; Colombo 1993; DeLisi 1992; Flaum 1995; Havermans1999; Hoff 1992; Kawasaki 1993; Kelsoe 1988; Lawrie 1999;Neimann 2000; Nopoulos 1995; Pearlson 1997b; Raine 1992; Roy 1998; Shenton 1992; Swayse 1992; Vita 1995)
Medial temp. lob	49	76	24	+ (Altshuler 1998; Barta 1990, 1997b; Becker 1990, 1996; Blackwood 1991; Bogerts 1990, 1993b; Breier 1992; Braynt1999; Buchanan 1993; Copolov 2000; Dauphinais 1990; DeLisi 1988; Egan 1994; Flaum 1995; Fukuzako 1996b, 1997; Gur 2000a; Hirayasu 1998; Jernigan 1991; Kawasaki 1993; Lawrie 1999; Marsh 1994; McNeil 2000; Ohnuma 1997; Pearlson 1997b; Razi 1999; Rossi 1994a; Shenton 1992; Stefanis 1999; Suddath 1989, 1990; Velakulis 1999; Whitworth 1998; Woodruff 1997b) - (Colombo 1993; Corey-Bloom 1995; Deicken 1999; DeLisi 1991; Harvey 1993; Havermans 1999; Marsh 1997, 1999; Neimann 2000; Sanfilipo 2000b; Staal 2000; Swayze 1992; Zipursky 1994)
Superior temp. lob (gri madde)	12	100	0	+ (Gur 2000a; Hajek 1997; Hirayasu 1998;Holinger 1999; Keshavan 1998b, Marsh 1999; Menon 1995; Sanfilipo 2000b; Schlaepfer 1994; Shenton 1992; Sullivan 1998; Zipursky 1994) - (None)
Superior temp. lob (beyaz madde)	15	67	33	+ (Barta 1990, 1997b; Braynt 1999; Flaum 1995; Keshavan 1998b Marsh 1997; Pearlson 1997b; Rajarethinam 2000; Reite 1997, Tune 1996) - (Havermann 1999; Kulynych 1996; Roy 1998; Vita 1995; Woodruff 1997b)

Planum temporale	10	60	40	+ (Barta 1997a; DeLisi 1994; Hirayasu 2000; Kwon 1999, Petty 1995; Rossi 1992) - (Frangou 1997; Kleinschmidt 1994; Kulynych 1995; Rossi 1994b)
Frontal lob	50	60	40	+ (Andreasen 1994a; Bilder 1994 [c] ,1999; Breier 1992; Buchanan 1993, 1998; Braynt 1999; Cannon 1998; Goldstein 1999; Gur 1998b, 2000b; Harvey 1993; Jernigan 1991; Marsh 1999; Nopoulos 1995, 1999; Ohnuma 1997; Raine 1992; Rossi 1988; Sanfilipo 2000b; Schlaepfer 1994; Staal 2000; Stratta 1989; Sullivan 1998; Szeszko 1999; Turetsky 1995; Woodruff 1997b; Woods 1996; Zipursky 1992, 1994) - (Andreasen 1990; Baare 1999; Blackwood 1991; Corey-Bloom 1995; DeLisi 1991; Egan 1994; Hirayisu 1999; Kawasaki 1993; Kelsoe 1988; Kikinis 1994[d] ;Lawrie 1999; Nasrallah 1990; Noga 1995; Rossi 1990; Shenton 1992; Suddath 1989, 1990; Vita 1995; Wible 1995,1997)
Parietal lob	15	60	40	+ (Andreasen 1994a; Bilder 1994 [c] ,1999; Frederikse 2000; Goldstein 1999; Marsh 1999; Niznikiewicz 2000; Schlaepfer 1994; Zipursky 1994) - (Egan 1994; Jernigan 1991; Nopoulos 1995, 1999; Sullivan 1998; Zipursky 1992)
Oksipital lob	9	44	56	+ (Andreasen 1994a; Bilder 1994 [c] ,1999; Zipursky 1992) - (Jernigan 1991; Nopoulos 1995, 1999; Schlaepfer 1994; Sullivan 1998;
Subkortikal yap•lar	89	-	-	
Bazal ganglia	25	68	32	+ [Breier 1992; Braynt 1999; Buchanan 1993; Chakos 1994, 1995; Corson 1999a; Elkashef 1994; Gur 1998a; Hokama 1995; Jernigan 1991; Keshavan 1995, 1998a; Mion 1991; Ohnuma 1997; Shihabuddin 1998; Staal 2000; Swayze 1992] - [Blackwood 1991; Corey-Bloom 1995; DeLisi 1991; Flaum 1995; Kelsoe 1988; Lawrie 1999; Rossi 1994a; Symonds 1999]
Talamus	12	42	58	+ [Andreasen 1990, 1994b; Buchsbaum 1996; Flaum 1995; Gur 1998a; Staal 1998] - [Arciniegas 1999; Corey-Bloom 1995; Hazlett 1999; Lawrie 1999; Portas 1998; Symonds 1999]

Korpus Kallozum	27	63	37	+ [Casanova 1990; DeLisi 1997; DeQuardo 1996, 1999; Downhill 2000; Gunther 1991; Hoff 1994; Lewine 1990; Narr 2000; Nasrallah 1986; Raine 1990; Rossi 1988, 1989b; Stratta 1989; Tibbo 1998; Uematsu and Kaiya 1988; Woodruff 1993] - [Blackwood 1991; Chua 2000; Colombo 1994; Guenther 1989; Hauser 1989; Kawasaki 1993; Kelsoe 1988; Meisenzahl 1999f; Sachdev and Brodaty 19899; Woodruff 1997a]
Serebellum	13	31	69	+ [Andreasen 1994a; Breier 1992; DeLisi 1997d, Levitt 1999] - [Coffman 1989; Flaum 1995; Goldstein 1999; Keshavan 1998b; Mathew and Partain 1985; Nopoulos 1999e; Rossi 1993; Staal 2000; Uematsu and Kaiya 1989]
Kavum Septum pellucidum	12	92	8	+ [Degreef 1992b, 1992c; DeLisi 1993; Jurjus 1993; Kwon 1998; Mathew et al. 1985b; Nopoulos 1996, 1997; Scott 1993; Shioiri 1996; Uematsu and Kaiya 1989] - (Fukuzako 1996b)

I. Tüm beyin hacmi

Tüm beyin hacminin ölçümü birçok alanda önem taşımaktadır. Küçük hacimli bir beyinde yine küçük hacimli bir hippokampus anormal bir bulgu değil iken daha bir büyük bir beyinde bu durum ciddi bir anomaliye işaret ediyor olabilir. Bu nedenle beyin hacmi, kafa büyüklüğü oranları dikkate alarak yeni bir düzeltme yöntemi geliştirilmiştir. Özellikle hippokampus gibi küçük çekirdeklerin araştırılması sırasında bu düzeltme yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır (Flaum 1994, Mathalon 1993).

Çalışmaların büyük bir kısmında tüm beyin hacim oranlarında bir anomali tespit edilmemişken, çalışmaların sadece %22'sinde hacimlerinde azalma tespit edilmiştir. Jacobsen ve arkadaşları (1996) çocukluk döneminde başlayan şizofreni hastalarının beyin hacimlerinde istatistiki bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu hastaların klinik gidişinin daha kötü olduğu bilinmektedir. Bu durum akla daha kötü bir gidişe sahip olan genetik yüklülüğü ve çevresel etkilere açık kişilerde daha belirgin bir hacim kaybı mı var sorusunu akla getirmektedir. Genetik yüklülüğü ve gidiş özelliklerini dikkate alarak yapılacak çalışmalarda bu sorunun cevabına ulaşmak mümkün olacaktır.

II. Lateral Ventrikül

Lateral ventriküllerdeki genişleme yapılan çalışmaların yaklaşık %80'inde bildirilmiştir. Bu veri şizofreni tanısı almış hastalarda elde edilmiş en sık tekrarlanan MRI bulgusudur. Lateral ventriküllerdeki genişleme MRI çalışmalarından daha önce BT çalışmalarında da gösterilmiştir. Shenton ve Weinberger (1986) şizofrenide BT çalışmalarını gözden geçirdikleri yazılarında, araştırıcıların %75'in ventriküllerde genişleme bulduklarını tespit etmişlerdir. Lateral ventriküldeki genişlemenin komşu olduğu çekirdeklerdeki küçülmeye işaret ettiği düşünülmektedir. Lateral ventrikül yapısı itibariyle striatum ve medial temporal yapılara komşudur. Her üç yapıda daha ilerde bahsedeceğimiz gibi şizofreninin beyin görüntüleme bulgularında sıklıkla adı geçen yapılardır. Lateral ventrikülün toplam hacminde genişleme bulmayan çalışmalarda bile temporal boynuz yapısında anomali tespit edilmiştir (Shenton 1992).

Lateral ventriküldeki genişlemenin sol tarafta daha belirgin olduğu bir çok araştırmada yer almaktadır (Becker 1990, Bogerts 1990, DeLisi 1991, Johnstone 1989, Roy 1998, Shenton 1992). Bu bulgu post-mortem çalışmalarda özellikle sol amigdala-hippokampal komplekste anomali bulan çalışmaların bulguları ile uyumludur (Bogerts 1985, Brown 1986, Colter 1987). Bu konu ile ilgili diğer bir çalışma Suddath ve arkadaşları (1989) tarafından yapılmıştır. Bu

çalışmaya şizofreni tanısı alan hastalar ile sağlıklı ikizleri dahil edilmiştir. Temporal bölgedeki gri maddeki azalma ile temporal boynuzdaki beyin omurilik sıvısındaki artış arasında korelasyon tespit edilmiştir.

III. Üçüncü ve dördüncü ventrikül

Üçüncü ventrikülde çalışmaların çok büyük bir kısmında (%75) genişleme tespit edilirken 4. ventrikülde bu genişleme izlenmemiştir. Üçüncü ventrikülün talamus ile yakın ilişkisi nedeniyle bu ventrikülde değişiklik beklenmiştir. Daha ilerde de bahsedeceğimiz gibi talamustaki değişiklikler bazı çekirdekler ile sınırlı kalmaktadır.

IV. Prefrontal lobe

Frontal lob, şizofrenin etiopatogenezinde en fazla araştırılmış beyin bölgelerinden bir tanesidir. Diğer kortikal yapılar, striatum ve limbik sistem ile çok yakından ilişkilidir. Yapılan işlevsel görüntüleme çalışmalarında bu bölgedeki aktivite azalması en sık bildirilen bulgulardan bir tanesi olmuştur. Özellikle bu bölgenin sorumluluğunda olan yönetsel işlevlerin ile yapılaması beklenen ödevlerde bu bölgedeki aktivite artışı yetersiz kalmaktadır (Weinberger 1992). Post-mortem çalışmalarda da bu bölgede belirgin hücresel patoloji izlenmiştir Bu konu bu kitabın nöronal dizgeler ile ilgili kısmında ayrıntılı olarak bahsedilmiştir. .

Tabloda özetlediğimiz çalışmaların %60'ında frontal lob ölçümlerinde anormal veri elde edilmiştir. Bu rakam işlevsel görüntüleme çalışmalarında patolojik işlevi neredeyse kesinleşmiş olan bir bölge için düşük bir rakam olarak görülebilir. Burada frontal lobun çok büyük bir yapı olduğunu akılda tutmak gerekmektedir. Bu kadar büyük bir yapıda küçük değişikler istatistiki farklar yaratamayabilirler. Özellikle frontal lobda küçük bölgelerin bile önemli işlevler üstlendiği düşünülür ise büyük bir alanı ölçmek ve karşılaştırmanın ne kadar önemli bir yöntemsel hata olduğu anlaşılır (Fuster 1989).

Prefrontal gri madde ölçümlerinin analizleri kontrol grubu karşılaştırmalarında fazlaca veri sunmamalarına karşın bize bazı önemli bilgiler sağlamıştır. Şizofreni hastalarında sol prefrontal korteks gri madde hacmi, sol temporal girus, amigdal-hippokampus komplesi ve sol parahippokampal hacim ile korele bulunmuştur (Wible 1995). Bu bulgu sol frontal ve limbik sistemin işlevleri arsında korelasyon bulan görüntüleme çalışmalarının verilerini doğrulamaktadır. Barre ve arkadaşları (1999) kontrol grubu ile fark bulamamalarına rağmen sağ ve sol prefrontal gri madde miktarındaki azalma ile kelime çağırma ve semantik akıcılık testlerinde kötü performans arasında ilişki tespit etmişlerdir.

Daha küçük alanları inceleyen çalışmalarda Buchanan ve arkadaşları (1998) sağ ve sol inferior frontal girus hacminde küçülme izlenmiştir. Goldstein ve arkadaşları (1999) middle frontal alanda yaklaşık %7'lik bir küçülme tespit etmiştir. Yine aynı çalışmada fronto-orbital girus %15'lik bir küçülme tespit edilmiştir. Gur ve arkadaşları ise prefrontal gri maddenin erkeklerde %9, kadınlarda ise %11 oranında küçüldüğünü göstermişlerdir. Dorsomedial küçülme sadece erkeklerde izlenirken, orbitofrontal küçülme ise sadece kadınlarda izlenmekteydi. Kadınlardaki orbito-frontal alandaki daralma negatif semptomlar, depresyon ve hastalık öncesi kötü uyum ile ilişkiliydi.

Her ne kadar frontal lob ile ilgili çalışmaların ancak yarısı hacim olarak fark tespit edebilmiş ise de bu bölgedeki hacim değişiklikleri ile bilişsel testler arasında ilişki bulunmuştur. Frontal lob ile yapılacak çalışmalarda daha küçük alanların dikkate alınması gerekmektedir.

V. Temporal Lob

Temporol lob içerdiğ yapılar ve ilişkide bulunduğu çekirdekler nedeniyle şizofrenide en çok araştırılan beyin bölgelerinde bir tanesi olmuştur. Üç girusdan meydana gelmektedir. Superior temporal girus, devamında planum temporale ve Heschl girusu içermektedir. İç bölgelerde ise amigdala-hippokampal kompleks ve parahippokampal girus yer almaktadır. Kraepelin'den bu yana bir çok araştırıcı işitsel halüsünasyonların ve hezeyanların bu lobtan kaynaklandığını düşünmüştür. Bu düşüncenin temelinde bu bölgelerin işitme ve dil işlevlerini yerine getiriyor olmasının önemli bir yeri bulunmaktadır.

MRI çalışmalarının yarısından daha fazlasında temporal lobda hacim küçülmesi tespit etmişlerdir. Hacim küçülmesi bildiren çalışma sayısı son yıllarda daha fazla artmaya başlamıştır. Bunun en önemli nedeni son yıllarda geliştirilen görüntüleme yöntemleridir. Tıpkı frontal lobda değindiğimiz gibi küçük değişiklikleri daha geniş alanlarda araştırmak, bu değişiklikleri gözden kaçmasına neden olmaktadır. Temporal lob için diğer önemli bir konu ise anatomik alanlarının tam olarak belirli olmamasıdır. Tüm temporal lobu dikkate alarak sağ-sol asimetrisi araştıran çalışmalarda normal sağlıklı insanlarda izlenen sağ>sol temporal lob asimetrisinin şizofreni tanısı alan hastalarda da korunduğu görülmektedir (Becher 1990, Blackwood 1991, Johnstone 1989, Rossi 1989, 1990, Suddath 1989, Swayze 1992).

Daha öncede belirttiğimiz gibi medial temporal lob yapılarında ilk patolojik bulgular post-mortem çalışmlardan gelmiştir. Birçok araştırma amigdala ve

hippokampusu birbirinden ayrılmalarındaki güçlük nedeniyle beraber incelemiştir. Her iki çekirdeği birbirinden ayıracak teknik ancak son zamanlarda geliştirilebilmiştir. Halbuki, birbirinden farklı görevler üstlenmiş olan çekirdeklerin ayrılabilmesi son derece önemlidir.

Çalışmaların önemli bir kısmında amigdala-hippokampus komplekside hacim azalması bulunmuştur. Bu bulgu hem konik hem de ilk epizod hastalarda gösterilmiştir (Bogerts 1990, Copolov 2000, Hirayasu 1998). Ancak bu bulgunun özgüllüğü oldukça tartışmalıdır. Amigdala-hipppokampustaki hacim azalması ilk epizod psikotik özelikler gösteren duygudurum bozukluğu olan hastalarda, kronik duygudurum bozukluğu olan hastalarda, normal yaşlılarda, Cushing hastalığında, travma sonrası stres bozukluğu olan hastalarda da tespit edilmiştir (Altshuler 1998, Hirayasu 1998, Velakoulis 1999, Soares ve Mann 1997, Golomb 1993, Starkman 1992, Bremner 1995). Bu nedenle hippokampal hacim azalması psikiyatrik bozukluklar için özgül olmayan bir risk durumuna neden olabilir. Daha geniş anlamda tanımlanması durumunda hippokampusun dahil olduğu dizgenin düzenli çalışmasını ve plastisitesini sağlayacak genlerdeki sorunların psikiyatrik hastalık için bir yatkınlık olduğu düşünülebilir (Weinberger 1999).

Birçok araştırma sol hippokampusta küçülmenin sağa göre daha fazla olduğunu belirtmiştir (Barta 1990, Bogerts 1990, Hirayasu 1998, Kawasaki 1993). Nelson ve arkadaşları (1998) yakın bir tarihte yaptıkları bir meta-analizde kontrol grubuna göre fark bulamamışlardır. Stefanis ve arkadaşları ise (1999) aile hikayesi olmayan ama hamilelikte ve doğum sırasında travmaya maruz kalmış kişilerde sol hippokampusun küçüldüğünü bulmuşlardır. McNeil ve arkadaşları (2000) ise bu verileri ikiz hastalarda doğrulamışlardır. Doğum travması yaşayan ve hastalanan ikizlerde sol hippokampus küçük bulunmuştur. Bu bulgular özellikle sol hippokampus için nörogelişimsel bir nedenin olduğunu düşündürtmektedir. Hippokampusun beyinde oksijen azalmasına ve toksinlere en hassas organcık olduğu bilgisinde yola çıkılırsa bu veriler şaşırtıcı değildir.

Hippolampusdaki hacim küçülmesi ile ilgili diğer önemli bir veri Velakoulis ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (1999). Bu çalışmada birinci epizod ve kronik hastalar alınmıştır. Birinci epizod hastalarda hem soldaki hippokampal belirgin küçülme tespit etmişlerdir. Kronik hastalarda izlenen bilateral küçülmede, sağ hippokampal değerler hastalığın süresi ve yaş ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada sonuçları bize sol hippokampusun hastalığın başından itibaren küçük olduğunu ama sağ hippokampal küçülmenin bir nörodejenerasyon sonucu olduğu fikrini vermektedir.

Superior temporal korteks Sylvian fissürün hemen önünde temporal lobun en üstünü oluşturmaktadır. Posterior yüzeyinde Heschl girusu içermektedir. Heschl girus primer öditer korteksi barındırmaktadır. Sol tarafta daha posteriorda Wernicke alanı (Bordman alnı 41 ve 42) bulunmaktadır. Bu bölgenin dil için önemi bilinmektedir. Wernicke alanının uyarılması ile beraber kişilerde düşünce bozukluğu ortaya çıkmaktadır (Panfield 1959, 1963, Hanglund 1992). Daha ön kısımların uyarılması ile beraber işitsel halüsinasyon oluşmaktadır (Panfield 1959).

MRI çalışmalarının %70'i superior temporal girus hacim küçülmesi tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda beyaz ve gri madde bir arada ölçülmüştür. Sadece gri madde ölçümü yapan çalışmaların tamamında hacim küçülmesi bulunmuştur. Barta ve arkadaşları (1990) superior temporal girusun ön kısmıyla işitsel halüsnasyonlar arasında ilişki bulmuşlardır. Shenton ve arkadaşları ise (1992) daha posterior kısmıyla düşünce bozukluğu arasında ilişki tespit etmişlerdir. Benzer bulgular başka araştırıcılar tarafından da bildirilmiştir (Barta 1997, Holinger 1999, Marsh 1997, Menon 1995, Vita 1995).

Superior temporal korteks ile ilgili patolojik bulgular birinci epizod hastalar ve şizotipal bozukluk tanısı alan kişiler içinde bildirilmiştir (Hirayasu 1998, Velakoulis 1999, Dickey 1999). Psikotik özellik gösteren affektif hastalar için bu bulgunun gösterilmemiş olması sup. temporal girus patolojilerinin şizofreni için daha özgül olduğunu göstermektedir.

İşlevsel anlamda sup. temporal girus, amigala, hippokampus ve parahippokampal girus ile yakında ilişkilidir. Şizofreni hastalarında sol prefrontal korteks, amigdala-hippokampal korteks, parahippokampal girus ve sup. temporal kortesteki hacim azalması ilişkili bulunmuştur (Wible 1995). Bir başka çalışmada ise sözel bellek, soyutlama ve kategorize etme ile sol sup. temp girus hacim azalması arasında ilişki tespit edilmiştir (Nestor 1993).

Sup. temporal lobdaki patolojik bulgular ve bulguların belirtiler ile olan ilişkisinin gösterilmesinden sonra dil ve konuşma işlevlerinin işlendiği daha posteriordaki bölge, planum temporale (PT) araştırıcıların dikkatini çekmiştir. PT'nin bir diğer özelliği belirgin asimetri göstermesidir. Sol PT, sağ tarafda yer alan PT'ye göre daha geniş bir alan kaplar. Bu durum normal sağlıkı kişilerin %70'inde izlenmektedir. Bu asimetri gebeliğin 29-31. haftalarında oluşmaya başlar ve asimetride sorunlar gelişimsel bir patolojiye işaret eder (Chi 1997).

Birçok çalışmada bu asimetrinin şizofreni hastalarında olmadığı veya azaldığı

tespit edilmiştir. Bu azalmanın nedenleri arasında sağ bölgede büyüme ve sol PT'de hacim azalması izlenmektedir (Shapleske 1999, Barta 1997, Hirayasu 2000, Petty 1995, Rossi 1992, Delisi 1994). Kwon ve arkadaşları (1999) bu bölgedeki azalma ile şüphecilik arasında ilişki tespit etmişlerdir. PT ile düşünce bozukluğu arasında ilişki bulan başka araştırmacılarda bulunmaktadır (Petty 1995, Rossi 1994).

Temporal lob ile verileri özetleyecek olur isek, şizofreni hastalarının büyük bir bölümünde özellikle solda belirgin olmak üzere patolojilerin izlendiğini görmekteyiz. Hippokampusun ilk epizod hastalar dahi hacminin küçük olduğunu tespit etmekteyiz. Elimizdeki veriler sol hippokampal kaybın nörogelişimsel patolojiler sonucu hacminin gelişmediğini gösterirken, sağ taraftaki hippokampusta ise nörodejenerasyon sonucu atrofi geliştiğine dair ipuçları bulunmaktadır. Yönetsel işlevlerin bir kısmının, dil ve düşünce süresinin gerçekleştiği Wernicke alanı ve hemen arkasındaki PT'deki anormal hacim gelişmeleri şizofreni hastalarında hem pozitif belirtiler hem de bilişsel işlev kayıpları ile gitmektedir.

VI. Parietal lob

Parietal lob, üstlendiği önemli görevlere rağmen şizofreni araştırmalarında ihmal edilmiş bir beyin alanıdır. Parietal lob üç parçadan oluşur; post-sentral girus, superior parietal girus, inferior parietal lobül. İnferior parietal lobül supramarjinal (Brodman alan 40) ve angular girus (Bromdan alan 39) olarak ikiye ayrılmaktadır.

Parietal lobun önemi "Heteromodal Association Cortex"in bir parçası olmasından kaynaklanmaktadır. Bu merkezler arası ilişki modeli belirgin derecede lateralize olmuş bir sistemdir. Parietal lobun alt kısmını, temporal lobun arka kısmını, dorsolateral prefrontal korteksi ve Broca alanını içermektedir (Mesulam 1990, 1998). Dil, uzaysal faal bellek işlevlerinde etkin bir model olarak karşımıza çıkmaktadır. Şizofrenide bu alanların yetersiz olduğu düşünülürse "Heteromodal Association Cortex" anormalliğinin şizofrenide birincil neden olduğu iddia edilebilir (Pearlson 1996). Hem supramarjinal korteksin hem de angular korteksin semantik bellek ve kelimelerin düşünce sürecine dahil olmaları ilgili oldukları gösterilmiştir (Binder 1997). Semantik bellek ile ilgili ödevlerde inferior parietal lobül ve sup. temporal korteksin arka kısımları aktive olmaktadır (Eidelberg 1984). İnferior parietal lobülde tıpkı PT'de olduğu gibi gelişimsel olarak lateralize olmuştur ve sol taraf sağ taraftan daha büyüktür. Bu asimetrinin kaybolması ile otizm gibi dil bozuklukları gelişmektedir (Hier 1979).

Parietal lobu inceleyen çok az çalışmada bütün lobu dikkate alan analizler yapılmıştır. Bunlardan en ayrıntılı olarak parietal lobu inceleyen Niznikiewicz ve arkadaşlarının çalışmasında (2000) angular girusun şizofreni hastalarına asitmetrisinde belirgin derece de bozulma gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu ile beraber, inferior parietal lobdaki hacim daralması, prefrontal korteksteki ve amigdala-hippokampusdaki hacim azalması ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Başka çalışmalarda inferior parietal lob ile beraber dorsolateral prefrontal korteks ve sup. temporal korteksde hacim azalması gösterilmiştir (Goldstein 1999, Schlaepfer 1994). Bu bulgu "heteromodal associative cortex" model işlev kaybının şizofrenide primer patoloji olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Yukarıdaki çalışmaların diğer ilginç bir bulgusu ise özellikle angular girusta izlenen asimetri kaybının erkek hastalarda belirgin olmasıdır.

Yukarıdaki çalışmaların sonuçları bize önümüzdeki yıllarda parietal lob ile ilgili daha fazla çalışmanın yapılacağını haber vermektedir.

VII. Serebellum

Serebellum, büyük bir hacimde sahip olmasına rağmen, ilk görüntüleme verilerinde önemli veriler elde edilmemesi nedeniyle uzun bir süre şizofrenideki beyin görüntüleme araştırmalarının odağından çıkmıştır. Shelton ve Weinberger, 1986 yılında o güne kadar yapılmış olan BT çalışmalarını gözden geçirdiklerinde, çalışmaların sadece %10'unda serebellumda atrofi gözlendiğini tespit etmişlerdir. BT görüntüleri kemik yapılardan doğrudan etkilenmektedir ve görüntü kalitesi kemik yapılara yakın yerlerde bozulmaktadır. Bu nedenle BT çalışmalarının verileri güvenilirlikten uzaktır. MRI teknolojisinin gelişmesi ile serebellumun değerlendirilmesinde önemli adımlar atılmıştır.

Şizofreninin etiopatogenezinde serebellumun yeniden araştırmacıların odağı haline gelmesinde 2 önemli gelişme rol oynamıştır. Bunlarda ilki serebellumun diğer beyin bölgeleri ile olan ilişkilerinin daha iyi anlaşılması; diğeri ise Andreasen ve arkadaşlarının kortiko-serebeller-talamik-kortikal dizgenin temel alınılarak şizofreni etiolojisini açıklamak için ileri sürülen "Bilişsel Dismetri" modelidir. Bilişsel dismetri modeli bu kitabın bir başka bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Bu nedenle burada bu modelden bahsedilmeyecektir.

Her ne kadar serebellum yeniden ilgi odağı olmuş ise de, şizofrenide serebellumu inceleyen çok az çalışmada, serebellumun yapısının değiştiğine dair veri elde edilmiştir. Nopoulos ve arkadaşları (1999) tüm serebeller hacimde değişiklik tespit edemezken, sadece anterior vermiste atrofi izlemişlerdir. Rossi ve arkadaşları ise (1993) vermis/beyin oranlarını erkek hastalarda daha düşük

bulmuşlardır. Levitt ve arkadaşları ise kronik erkek hastalarda vermis ve beyaz madde miktarında artma tespit etmişlerdir. Beyaz maddeki artış pozitif belirtiler ve sözel bellekteki bozulma ile ilişkili bulunmuştur. Seidman ve arkadaşları (2000) bu verileri doğrulamışlardır. Gri maddede bir değişiklik izlemeden beyaz maddedeki hacimde artma bulmuşlardır. Oldukça ilginç bir bulgu nöroleptik verilen sıçanlarda serebeller nöronların aksonlarında tomurcuklanma izlenmektedir (Benes 1983). Bu nedenle beyaz maddedeki hacim artışının hastaların nöroleptik kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak, Levitt ve arkadaşlarının çalışmasında beyaz maddedeki artmanın nöroleptik kullanımından ve süresinden bağımsız olduğu bulunmuştur. Bu verinin doğruluğunun ilk epizod ve ilaç almamış hastalarla yapılacak çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

VIII. Bazal ganglia

Şizofreni hastalarında nöroleptiklerden çok önce görülen ekstrapiramidal belirtiler ve katotoni, etiolojide subkortikal yapıların özelliklede bazal ganglianin rol oynadığını düşündürmüştür. Bazal ganglia yapılarından kaudat, putamen ve nükleus akkumbense yoğun olarak dopaminerjik girdi olmaktadır. Bugün için antipsikotiklerin etki mekanizmasında halen dopamin 2 reseptör antogonizması en önemli yeri tutmaktadır. Yoğun dopaminerjik girdi ve bu dizgeleri etkileyen ilaçların şizofreninin tedavisinde etkili olması bu çekirdeklerin özellikle araştırılmasına yol açmıştır. Aynı zamanda bazal ganglia; bilişsel, duyusal ve motor alanlarda önemli görevler üstlenmektedir.

Bazal ganglianin MRI ile incelenmesinde yöntemsel sorun olarak karşımıza çıkan en önemli olgu, antipsikotiklerin bu bölgedeki dopamin reseptörlerine çok yoğun olarak bağlanması sonucunda çekirdeklerin hacminde artma olmasıdır. Chakos ve arkadaşları (1994) ilk epizod ilaçsız hastaları 18 ay ara ile 2 defa değerlendirmişler ve ilaç ile tedavi sonucunda kaudat çekirdekte %5.7 oranında artış tespit etmişlerdir. Keshavan ve arkadaşları (1994) bu verileri kendi çalışmaları ile desteklemişlerdir. İlk epizod şizofreni hastalarında tedavi ile beraber kaudat çekirdekte artış izlenmiştir. Chakos ve arkadaşları (1995) daha sonra bir adım daha ileri giderek tipik antipsikotik alan hastalara atipik antipsikotik tedavi uygulamışlar ve 1 senenin sonunda kaudat çekirdekte hacim azalması izlemişlerdir.

İlaçsız, özellikle ilk epizodlarında alınan hastalarda kauadat çekirdekte küçülme bildirilmiştir (Keshavan 1998a, Shihabuddin 1998, Corson 1999). Kuadattaki küçülmeye, putamen veya lentiküler çekirdeğin (putamen ve globus pallidus) eşlik ettiğini bulan araştırmacılarda vardır (DeLisi 1991, Rossi 1994a). Levitt ve

arkadaşları (2000) şizotipal kişilik bozukluğu tanısı almış kişileri dahil ettikleri çalışmalarında, kaudattaki küçülmenin bu grup içinde geçerli olduğunu göstermişlerdir. Mion ve arkadaşları (1991) ise kaudat çekirdekteki küçülmenin tardiv diskinezi belirtileri gösteren hastalar için geçerli olduğunu, geç diskinezi belirtileri göstermeyen hastalarda ise kaudat çekirdeğin normal sağlıklı kişilerden farklı olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak, bazal ganglia'yı oluşturan çekirdekler ilaç tedavisinden daha önce anormal hacim özellikleri göstermektedirler. Aynı zamanda dopamin antagonistlerine olan aşırı hassasiyetlerinden dolayı ilaç alımı ile beraber özgül yapısal özelliklerini kaybetmektedirler. Bazal ganglia anomalileri depresyon hastalarında da gösterilmiştir. Bu nedenle bu bölgedeki bozuklukların şizofreni için tanı koydurucu özelliğinin olduğunu iddia etmek bugünkü verilerimiz ile mümkün değildir.

IX. Talamus

Beyne bilgi girişi ve dikkat işlevleri üzerine önemli bir rol üstlenmiş olan talamus bir filtre görevi görmektedir. Bir çok kortikal alandan, limbik sistemden ve retiküler aktive edici sistemden bilgi girdisi ile karşılaşmaktadır. Bu kilit görevi gören bir çekirdeğin şizofrenide patolojik bir yapı gösterebileceği fikri bir çok araştırıcıya cazip gelmiştir.

Talamusun, MRI ile görüntülenmesinde en önemli sorun, çok ince kesitler alınsa bile sınırlarının net olarak belirlenememesidir. Bu sorunu gidermek amacı ile geliştirilen yeni bir değerlendirme yöntemi ile daha güvenilir sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Buna rağmen çalışmaların yarısında şizofreni hastalarının talamuslarının kontrol grubunun sahip olduğu talamusdan daha farklı bir hacimde olmadığı bulunmuştur. Gur ve arkadaşları (1998) hastalarda talamusun daha küçük olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, talamus ve putamen büyüklükleri ile pozitif belirtiler arasında bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmanın diğer önemli bir bulgusu antipsikotik alan hastaların talamusu daha önce antipsikotik almayan hastalara göre daha küçüktür. Negatif sonuç bildiren çalışmalarda dahi talamusun şizofreni etyopatogenezinde yer aldığına işaret eden bulgular bulunmaktadır. Bu işaretlerden en önemlisi erken başlangıç özelliği gösteren hastaların talamuslarının daha küçük olmasıdır (Corey-Bloom 1995, Jeste 1998). Talamustaki bu hacim azalması öğrenme ve soyutlama gibi bilişsel işlevler ile ilişki göstermektedir. Gaziantep Üniversitesinden Erbağcı, Herken ve arkadaşları ile her iki hemisferdeki talamusu birbirine bağlayan adhesio interthalamica yapısının hacminde azalma bildirmişlerdir. Synder ve arkadaşları (1998) benzer bulguları ve beraberinde 3. ventrikülde genişlemeyi bildirmişlerdir. Talamusun

sınırlarının 13-14. haftalarda birleşmektedir. Adhesio interthalamica yapısındaki anomali gelişimsel bir patolojiye işaret etmektedir. Meisenzahl ve arkadaşları (2000) ise şizofreni hastalarının geneli dikkate alındığında adhesio interthalamica yapısında bir farklılık olmadığını bildirmiştir. Ancak, hastaları "adhesio interthalamica"sı olanlar ve olmayanlar olarak ikiye böldüğünde, olmayan hastaların daha belirgin negatif bulgular gösterdiğini bulmuşlardır.

Şizofrenide gerek klinik bulgular gerekse görüntüleme yöntemleri ile elde edilen veriler talamusun şizofreninin belirtilerinin gelişmesinde rol oynadığını düşündürtecek boyutlardadır. Yine şizofreni tanısı alan kişilerin akrabalarında özellikle sol talamusun küçük bulunması bu düşünceyi doğrulamaktadır (Seidman 1997, Staal 1998).

X. Diğer yapılar

Şizofreninin etiopatogenezi araştırılırken kopus kallosum, kavum septum pellisidum ve olfaktör bulblar gibi pek çok alanda araştırılmıştır. Bu bölgelerin işlevleri ve yerleşimleri nedeniyle aday alanlar gibi dursalar da görüntülemelerinde yaşanan sorunlar nedeniyle bugün için etiopatogenezde nasıl bir rol oynadıkları hakkında elimizde fazlaca veri bulunmamaktadır.

Korpus kallosum, beyin orta hattında yer alan ve her iki hemisferinde birbiri ile haberleşmesinde görev alan aksonal bir yumaktır. Şizofrenideki, belirtilerin nörolojide izlenen ve korpus kallosumdaki hasarlara bağlı olarak gelişen "dysconnection" sendromundaki benzer olması nedeniyle üzerinde özellikle durulmuştur (Gruzelier 1991). Yapılan MRI çalışmalarının ancak yarısından biraz fazlasında bu bölgede anomali bulunmuştur. Bu bölgenin daha iyi yöntemler ile ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir. DTI ile yapılacak araştırmalar özellikle korpus kallosum gibi beyaz maddeden oluşan yapıların durmları hakkında bize daha fazla bilgi verecektir.

Korpus kallosum bulgularının aksine kavum septum pellisidum (KSP) verileri oldukça tutarlıdır. Çalışmaların %90'ı KSP'de genişleme tespit etmişlerdir. KSP, lateral ventrikülün iki frontal boynuzunu birbirinden ayıran üçgen bir yapıdır. Genişleme ilk epizod hastalarında da izlenmektedir (Degreef. 1992, Delisi 1993, Kwon 1998). Bu alanın genişliği aile yüklülüğü, sol temporal lobdaki hacim azalması ve erkek kronik hastalarda hippokampal hacim azalması ile korele bulunmuştur (Uematsu 1988, Nopoulos 1996, Kwon 1998). KSP genişleme sadece şizofrenide değil aynı zamanda ilk epizod psikotik özellik gösteren bipolar hastalarda da izlenmektedir (Kwon 1998). Bu nedenle şizofreni için özgül bir bulgu değildir.

Şizofreni ve fosfor mrs

Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarının beyinlerinde önemli fakat güç fark edilen anormallikler olduğunu ortaya çıkarmıştır. Yukarıda da özetlediğimiz gibi en önemli yapısal anormallikler ventriküler genişleme ve özellikle superior temporal girus ile medial temporal lobda saptanan azalmış kortikal hacimdir (Harrison 1999; McCarley ve ark. 1999; Wright ve ark. 2000). İşlevsel beyin görüntüleme çalışmaları ise prefrontal korteks ve medial temporal korteks ile ilişkili bölgelere ilişkin değişik fizyolojik bozukluklar saptamıştır (Andreasen ve ark. 1997; Egan ve Weinberger 1997; Buchsbaum ve Hazlett 1998; McClure ve ark. 1998). Bu kitabın başka bölümlerinde tartışıldığı gibi bu değişikliklerin bir kısmının gelişimsel olduğu düşünülürken bir kısmının da dejeneratif bir süreç sonunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. İşlev ve yapıdaki bu bozuklukların gelişimsel olduğu düşünülmektedir. Pek çok kanıt frontal lob işlev bozukluğunun negatif bulgular ve dezorganizasyon sendromu ile ilişkisini gösterirken (Liddle ve ark. 1992; Kaplan ve ark. 1993; Shioiri ve ark. 1994; Deiken ve ark. 1995c); temporal lob işlev bozukluğu daha çok pozitif bulgularla ilişkili bulunmuştur (Mc Carleyve ark. 1993; Fukuzako ve ark. 1996; Klemm ve ark. 1996; Nordahl ve ark. 1996; Sabri ve ark. 1997).

Bozulmuş fosfolipid metabolizmasının şizofreni patogenezindeki nörogelişimsel bozukluğun temel elemanlarından olduğu ileri sürülmüş (Horrobin 1998) ve şizofreni hastalarında eritrositlerin esansiyel yağ asidi metabolizma bozukluğu olduğu bildirilmiştir (Walker ve ark. 1999; Fenton ve ark. 2000). Yağ asidi bileşimindeki değişiklikler hücre zarının akışkanlığını değiştirerek yapısını ve böylece de hücre zarına bağlı reseptör, iyon kanalları ve enzimlerin de işlevlerini bozar. Hücre zarı lipidleri, hücre içi sinyal iletimi için de çok önemlidir ve inositol-trifosfat ve diaçil-gliserol sentezinde öncül maddesidir (prekürsör). İn vivo 31fosfor manyetik rezonans spektroskopi (31P-MRS), hücre zarı fosfolipidleri ve beyindeki yüksek enerjili fosfat metabolizmasını sayısal olarak ölçebilmektedir (Kegeles ve ark. 1998; McClure ve ark. 1998; Keshavan ve ark. 2000; Vance ve ark. 2000). Bu nedenle 31P-MRS, hücre zarı fosfolipidlerinin şizofreni patogenezindeki rolüne ilişkin hipotezi test etmekte doğrudan kullanılabilir.

31P-PMS Tekniği:

31P, nükleer manyetik momente sahiptir ve fosfor içeren bileşiklerde %100 doğal olarak bulunur; dolayısıyla 31P-MRS görüntüleme için etiketleme

gerekmez. Fosfolipidler, hücre zarının temel yapıtaşlarıdır ve yapının korunmasında, iyon taşınmasında, sinyal iletiminde ve konsantrasyon gradienti oluşturulmasında görev alırlar. Fosfomonoester (PME) ve fosfodiester (PDE) düzeylerindeki değişiklikler, hücre zarı fosfolipidlerinin metabolizması hakkında bilgi verir. PME düzeyindeki azalma ve PDE düzeyindeki artışın normal yaşlanma sürecine işaret ettiği düşünülmektedir. Adenozin trifosfat (ATP); sentez, hücre zarı transportu ve kas kasılması gibi enerji gerektiren işlemler için yakıt olarak görev görür. Enerji fazlası, fosfokreatin (PCr) olarak depolanır. PCr, adenozin difosfat (ADP) ile birleşerek ATP ve kreatin oluşturan, beynin metabolik olarak en hareketli yüksek-enerjili fosfat bileşiğidir. ATP enerji oluşturmak üzere ADP ve inorganik ortofosfata (Pi) yıkılır. Doku ATP düzeyini en iyi ?-ATP zirvesinin gösterdiği düşünülmektedir; çünkü ? ve? rezonansları genellikle ADP'den de katkılar alır (Bottomley 1989). Hipoksi, iskemi, anaerobik metabolizma ve bozulmuş enerji kullanımı anormal ATP, PCr ve Pi düzeylerine yol açar.

Her vokselin değişen oranlarda gri ve beyaz cevher ile beyin-omurilik sıvısı (BOS) içermesi ve bu elemanların da değişen oranlarda metabolit içeriyor olması tüm spektroskopik yöntemlerin ortak sorunudur. İn vivo 31P-MRS ile elde edilen görüntülerde BOS'taki fosfor metabolitleri pek az katkıda bulunurken (Hugg ve ark. 1992; Ernst ve ark. 1993); gri ve beyaz cevherdeki fosfor metabolitleri farklı konsantrasyonlardadır (Kilby ve ark. 1990). Şizofrenide özellikle superior temporal girus ve medial temporal lob gri cevher hacimlerinin azaldığı bildirilmişse de temporal loblarla ilgili MRS bulguları, "kısmi hacim etkisi"ne göre yorumlanmalıdır.

Şizofrenide MRS bulguları:

Membran fosfolipidleri

Sağlıklı kişilerle kıyaslandığında hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde (PFK) PME'nin düşük, PDE'nin ise yüksek olduğu bulunmuştur (Pettegrew ve ark. 1991; Stanley ve ark. 1995). Tedavi edilmiş hastaların da frontal loblarında azalmış PME (Williamson ve ark. 1991; Kato ve ark. 1995; Hinsberger ve ark. 1997) ve artmış PDE (Deicken ve ark. 1994) düzeyleri saptanmıştır. Frontal lobdaki düşük PME düzeyleri ile negatif bulgular, Wisconsin Kart Eşleme Testinde (WCST) kötü performans ve azalmış yavaş dalga uykusu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Shioiri ve ark. 1994; Keshavan ve ark. 1995; Deicken ve ark. 1995). Frontal loblardaki fosfolipid anormallikleri (PME düşüklüğü ve PDE artışı) dezorganize şizofreni alttipinde daha fazla olabilir (Shioiri ve ark. 1997). Diğer yandan nöroleptik kullanmayan

şizofreni hastalarının da frontal loblarında PDE düzeyi düşük bulunmuştur (Volz ve ark. 2000). Volz ve arkadaşları ayrıca, tedavi edilmiş şizofreni hastalarının da frontal loblarında PDE düzeylerinin azaldığını (1997, 1998,) ve PME düzeylerinin arttığını (1998) göstermişlerdir. Yapısal değişikliklerle fosfor metabolit düzeyleri arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için Hinsberger ve ark. (1997), sağlıklı bireyler ve şizofreni hastalarındaki fosfor metabolitleri ile PFK hacimlerini karşılaştırmışlardır: Hasta grubunda PME düzeyleri daha düşük bulunurken PFK gri cevher hacimleri iki grup arasında bir farklılık göstermemiştir ve PME düzeyi şizofreni hastalarının sol PFK gri cevher hacmi ile ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuçlar, fosfor metabolizma bozukluklarının şizofrenide görülen yapısal bozukluklara yol açtığını düşündürmektedir. Korpus kallosumun anterior bölümünün hacmi prefrontal PDE konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur (Keshavan ve ark. 1993). Bu bulgu, kallosal aksonların "budanma"sındaki yetersizliğin prefrontal kortikal proliferasyonu bozduğunu gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır. Erken PME azalması ve PDE artışı, normal yaşlanmaya denk düşen sürecin şizofreni hastalarında daha erken başladığını düşündürmektedir.

Tedavi edilmiş şizofreni hastalarının özel olarak temporal loblarını inceleyen 31P-MRS çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiştir (Kegeles ve ark. 1998; McClure ve ark. 1998). Üç grup araştırmacı şizofreni hastalarındaki PDE düzeylerinin arttığını bulurken (Calabrese ve ark. 1992; Fujimoto ve ark. 1992; Fukuzako ve ark. 1994, 1996); başka iki grup ise şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında hiçbir fark saptamamıştır (O'Callaghan ve ark. 1991; Deicken ve ark. 1995). Temporal loblarda azalmış PME düzeyleri bildirilmemiştir. Hiç nöroleptik kullanmamış hastaların temporal loblarındaki PDE düzeyleri sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek bulunurken PME düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Fukuzako ve ark. 1999). Uzun süredir tedavi gören hastaların BPRS'deki pozitif bulgu skorları ile sol temporal loblarındaki PDE düzeyleri doğru orantılı bulunmuş (Fukuzako ve ark. 1996). Bu bulgular, hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastalarının her iki temporal lobunda da hücre zarı fosfolipid metabolizmasının bozulmuş olduğu ve bu bozukluğun kronik şizofreni hastalarındaki nöroleptiklere dirençli pozitif bulgularla ilişkili olduğu şeklindeki görüşü desteklemektedir.

Hücre zarı fosfolipidleri ve fosfolipaz A2

Lipidlerin ve yağ asidlerinin beyin nörotransmisyonunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Yağdan fakir diyetle beyin yağ asidi konsantrasyonu değiştirilen sıçanların beyinlerinde dopaminerjik ve serotoninerjik iletimde değişiklikler gözlenmiş (Delion ve ark. 1994; de-la Presa-Owens ve Innis 1999)

ve frontal korteksteki 5-HT2 reseptör yoğunluğunda artma saptanırken D2 reseptör yoğunluğunda azalma görülmüştür (Delion ve ark. 1996). Yağ asidlerinin dopaminerjik, GABAerjik , kolinerjik ve NMDA reseptörlerine agonist bağlanma affinitelerini değiştirdiği bildirilmiştir (Miller ve ark. 1992; Witt ve Nielsen 1994; Chalon ve ark. 1998; Kjome ve ark. 1998). Şizofreni hastalarının hücre zarı fosfolipid düzeylerinin değişik olduğu bilinmektedir. Şizofreni hastalarının post-mortem beyin çalışmalarında fosfatidiletanolamin düzeyi, frontal lob (Horrobin ve ark. 1991) ve kaudat bölgede (Yao ve ark. 2000) düşük bulunmuştur. Şizofrenide trombosit araşidonik asid (AA) ve fosfotidilinositol turnoveri hızlanmıştır (Demisch ve ark. 1987; Vial ve Piomelli 1995; Yao ve ark. 1992). Ayrıca şizofrenideki doku esansiyel yağ asidi düzeyleri löçüldüğünde eritrosit AA ve dokosaheksaenoik asid (DHA) düzeylerinin yetersizliği hastalıkla ilişkili bulunmuştur (Walker ve ark. 1999; Fenton ve ark. 2000). Ağırlıklı olarak negatif bulgularla giden şizofrenide eritrosit AA ve DHA düzeyleri düşük bulunurken (Glen ve ark. 1994); pozitif bulguların ağırlığı diyetteki eicosapentaenoik asid (EPA) düzeyleri ile ters orantılı bulunmuş (Meloor ve ark. 1995). Ayrıca EPA verilmesi ile sağaltıma dirençli şizofreni hastalarının %24'ünde PANNS skorlarında azalma görülmüş (Peet ve Mellor 1998). Puri ve ark. (2000), sadece EPA ile tedavi edilerek 2 yıl boyunca tam remisyonda kalan bir şizofreni hastası bildirmişlerdir. Aynı hstanın EPA tedavisinden önceki ve altı ay sonraki MRG'sinde serebral atrofinin geriye döndüğü gözlenmiştir. EPA verilmesi sonucu nöron zarı fosfolipid turnoverinin yavaşlamış ve 31P-MRS ile PME ve PDE düzeylerinin azalmış olduğu saptanmıştır.

Fosfolipid katabolik enzimi olan fosfolipaz A2 (PLA2), şizofrenideki fosfolipid anormalliklerinden sorumlu olduğu düşünülen pek çok enzimin önde gelenidir. PLA2 reseptör işlevleri ve sinyal iletimini de etkileyen fosfolipid metabolizmasında kilit öneme sahiptir (Farooqui ve ark. 1992; Horrobin ve Bennett 1999). Biyokimyasal çalışmalar şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek serum ve beyin PLA2 etkinliği saptamış olsa da (Gattaz ve ark. 1987,1995; Noponen ve ark. 1993; Ross ve ark. 1997,1999) bu sonuçlarla çelişen bulgular da yayınlanmıştır (Albers ve ark. 1993; Katila ve ark. 1997; Doris ve ark. 1998). Şizofreni hastalarının beyinleri ile yapılan post-mortem çalışmalarda kontrol grubuna oranla kalsiyumdan bağımsız PLA2 etkinliği temporal kortekste daha yüksek olarak saptanmıştır (Ross ve ark.. 1999). Bu bulgu şizofreni hastalarının temporal loblarındaki PDE düzeylerinin artmış bulunması ile tutarlıdır (Fukuzako 1999). Hiç nöroloeptik kullanmamış hastalarla yapılan bir çalışmada ise şizofrenideki artmış PDE düzeyleri ile serum PLA2 etkinliği arasında bir ilişki gösterilememiştir; dolayısıyla

serumdaki yüksek PLA2 etkinliği, PDE düzeyindeki artıştın doğrudan sorumlusu olmayabilir.

YÜKSEK-ENERJİLİ FOSFATLAR

Hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastalarının prefrontal korteksteki ?-ATP düzeyleri kontrollerden yüksek bulunurken Pi düzeyleri düşük olarak saptanmış (Pettegrew ve ark. 1991). Bu sonucun tersine nöroleptik kullanmayan hastaların frontal kortekslerinde ATP ve PCr düzeyleri düşük bulunmuş (Volz ve ark. 2000). Bir başka çalışmada ise yüksek-enerjili fosfat bileşenlerinin metabolitleri açısından sağlıklı kontrol grubu ile hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Stanley ve ark. 1995). Pek çok çalışmada tedavi görmüş şizofreni hastalarının frontal loblarındaki Pi, PCr ve ATP düzeyleri değişmiş bulunsa da değişimin yönü konusunda tutarlılık yoktur (artma/azalma: Pi 1/ 2; PCr 2/ 1; ATP 1/ 0) (Wiliamson ve ark. 1991,1995; Fujimoto ve ark. 1992a; Kato ve ark. 1995; Stanley ve ark. 1995; Volz ve ark. 1997b, 1998b; Potwarka ve ark. 1999). Görece tutarlı tek bulgu tedavi görmüş hastaların PCr düzeylerinin kontrol grubuna oranla yüksek olmasıdır. Sol medial frontal lobda PCr azalması bildirilmiştir (Fujimoto ve ark. 1992). Öte yandan dorsal prefrontal lobda PCr artışı olduğunu bildiren çalışmacılar da vardır (Williamson ve ark. 1991, 1995; Volz ve ark. 1997b, 1998b). Ağırlıklı olarak negatif bulgular gösteren hastaların frontal loblarında PCr oranının arttığı bulunmuşken aynı çalışmada tüm hasta grubu dikkate alındığında kontrol grubundan farklılık bulunamamıştır (Kato ve ark. 1995). Frontal lobun dorsal bölümü negatif bulgularla ilişkili bulunmuştur (Liddle ve ark. 1992; Kaplan ve ark. 1993). Volz ve arkadaşları (1997), nöroleptik kullanan hastalarda PCr düzeyinde artış saptarken nöroleptik kullanmayanlarda bir farklılık gözlenmemiş. Ayrıca negatif bulguların ağırlığı, ATP düzeyi ile ters orantılı ve PCr/ ATP oranı ile doğru orantılı bulunmuştur. Frontal loblardaki enerji gereksiniminin düşüklüğü, hem nöroleptiklere bağlı hem de negatif bulgulu şizofreninin bir trait özelliği olarak yorumlanmışır. Bu sonuçlar, daha fazla negatif bulguya sahip şizofreni hastalarındaki azalmış frontal etkinliği gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (Catafau ve ark. 1994). Bir başka çalışma ise PCr düzeyi ile negatif bulgular arasında ters yönde bir ilişki saptamıştır (Williamson ve ark. 1995). Sağlıklı bireylerde PCr yüzdesi ve PCr/ ATP oranı WCST performansı ile ters yönde ilişkili bulunurken şizofreni hastalarında bu durum gözlenmemiştir (Volz ve ark. 1998). Bu ilişkiler, frontal loba özgül testlerdeki performans azalması ile dinlenme anındaki azalmış enerji gereksinimi arasında bir ilişkinin varlığını gösteriyor olabilir. Şizofreni hastalarında ilişki saptanamamış olması zihinsel etkinlik sırasındaki zirve etkisi nedeniyle veya nöroleptik tedavinin doğrudan bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir.

Hiç nöroleptik kullanmamış hastaların sol temporal loblarında PCr düzeyinin arttığı gösterilmiştir (Fukuzako 1999a). ATP nöronal etkinliklerde kullanıldığında PCr, hızlıca ATP'ye dönüşür (Sappey-Marinier ve ark. 1992). Hiç nöroleptik kullanmamış hastların sol temporal loblarında PCr yüzdelerinin artmış olması azalmış ATP kullanımına bağlı olabilir. Enerji metabolizmasındaki bu asimetrik bozukluk, tek foton yayılım bilgisayarlı tomografisiyle (SPECT) şizofreni hastalarında gözlenen sol-yanlı işlevsel bozukluklarla da örtüşmektedir (Catafau ve ark. 1994; Klemm ve ark. 1996; Russell ve ark. 1997). Bununla birlikte bu bulgular, pozitron yayılım tomografisi (PET) ile saptanan sol temporal lobdaki glukoz kullanımının artışı ile çelişmektedir (DeLisi ve ark. 1989; Gur ve ark. 1995). BPRS ile belirlenen düşünce bozukluğunun derecesi ile bilateral temporal loblardaki PCr/ ATP oranı arasında ters orantı saptanmıştır (Calabrese ve ark. 1992). Aynı araştırmacılar daha gelişmiş bir MRS yöntemi ile sağ temporalde sola oranla daha yüksek PCr/ ATP, PCr/ Pi ve PCr yüzdesi ile sola oranla sağ temporalde daha düşük ATP düzeyleri saptanmıştır (Deicken ve ark. 1995b). Kontrol grubunun temporal loblarında fosfor metabolitleri açısından bir asimetri gözlenmemiştir. Ayrıca hem sol temporal PCr düzeyleri hem de temporal loblardaki PCr düzeyi asimetrileri, BPRS ile belirlenen düşünce bozukluğunun düzeyi ile ters orantılı bulunmuştur. Bu bulgular, şizofrenideki düşünce bozukluğu ile yüksek-enerjili fosfat metabolizma bozukluğu arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Fukuzako'nun çalışmaları (1996, 1999) ise hiç nöroleptik kullanmamış hastalar veya kronik hastalardaki her hangi bir özgül belirti ile yüksek-enerjili fosfat metaboliti arasında ilişki saptayamamıştır. Tedavi görmüş şizofreni hastalarının parietal loblarında azalmış enerji gereksinimini gösteren yüksek PCr düzeyleri saptanmıştır (Blüml ve ark. 1999). İki çalışma, bazal ganglionlarda bozulmuş ATP üretimi ve tüketimi dengesini gösteren düşük ATP üzeyleri saptamıştır (Fujimoto ve ark. 1992; Deicken ve ark. 1995).

Frontal loblarda artmış PCr düzeyi ile negatif bulgular arasındaki ilişki ve bazal ganglionlarda ATP düzeylerindeki azalma dışında şizofrenideki yüksek-enerjili fosfat bileşiklerine ilişkin veriler çelişkilidir.

NÖROLEPTİKLER VE FOSFOR METABOLİTLERİ

Çalışmalar arasında değişikliklerin yönü açısından tutarlılık olmasa da nöroleptiklerin bölgesel kan akımını ve glukoz metabolizmasını değiştirdikleri bilinmektedir (Nilsson ve ark. 1977; Gur ve ark. 1985; Berman ve ark. 1996; Miller ve ark. 1997; Bartlett ve ark.1998; Buchsbaum ve Hazlett 1998). Yeni tanı konmuş hastaların sol PFK'lerindeki PDE yüzdesi artmış bulunurken kronik

hastalarda böyle bir değişiklik gözlenmemiştir (Stanley ve ark. 1994). Bu değişikliğin hastalığın kronikleşmesine mi yoksa nöroleptik tedaviye mi bağlı olduğu kesinleştirilememiştir. Tedaviden hemen önce saptanan PDE düzeyleri yüksek bulunmuş ve dört haftalık haloperidol tedavisinden sonra saptanan düzeyler ile aralarında fark bulunamamıştır (Keshavan ve ark. 1995a). Bir başka seri 31P-MRS çalışmasında ise şizofreni hastalarının frontal loblarında birinci ve üçüncü tedavi haftalarının sonunda görüntüler elde edilmiş ve sol frontal lobda PDE yüzdesinde yükselme saptanırken sağdakinde tedavi ile azalma gözlenmiştir (Volz ve ark. 1999). Dolayısıyla, frontal lobda nöroleptiklerle hangi tür fosfor metabolizma değişikliklerinin meydana geldiğini belirlemek henüz mümkün değildir.

Fukuzako ve arkadaşları (1999b), 12 haftalık bir haloperidol kullanımından sonra temporal lobdaki fosfor metabolitlerinin düzeyindeki değişimi ölçmüşler ve tedavi öncesinde hastaların temporal loblarındaki PDE düzeylerinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca haloperidol uygulamasının hastaların sol temporal loblarındaki PDE artışını belirgin olarak azaltırken yine de bilateral PDE yüksekliğinin sürdüğünü gözlemlemişlerdir. Sağaltım, toplam BPRS bulgu skorlarında azalma sağlamış; pozitif bulgulardaki gerileme de sol temporal lobdaki PDE düzeylerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Oysa sağ temporal lobdaki PDE azalmasının, pozitif semptomlardaki gerileme ile zayıf ilişkide olduğu görülmüştür. Haloperidolün toplam dozu ile metabolit düzeylerindeki değişiklik arasında ise belirgin bir ilişki gözlenmemiştir. Haloperidolün tedavi edilmemiş şizofreni hastalarının sol temporal loblarının bozulmuş metabolizmasını normale döndürdüğü veya hücre zarı fosfolipid içeriğindeki anormallikleri düzelttiği ve bu olumlu değişikliklerin bulguların yatışmasından sorumlu olduğu savlanmıştır. Bu in vivo sonuçlar, artmış PLA2 etkinliğinin nöroleptik uygulanması ile azaldığını gösteren çalışmalarla da uyuşmaktadır (Gattaz ve ark. 1987, 1995). Nöroleptikler trombosit ve eritrositlerde görülene benzer şekilde PLA2 etkinliğini düzenleyerek beyin fosfolipid metabolizmasını ve içeriğini değiştirebilirler. Aslında sıçanların beyin hücre zarlarındaki PLA2 etkinliği hem tek doz hem de dört haftalık klorpromazin, trifloperazin, haloperidol ve sülpirid uygulaması ile azalmıştır (Trzeciak ve ark. 1995). Ayrıca, iki haftalık haloperidol uygulaması da sıçan striatumunda kalsiyumdan-bağımsız PLA2 etkinliğini %21 oranında azaltmıştır (Ross ve ark. 1999). Haloperidol, sıçan beyninde pek çok fosfolipidin sentezini de azaltmaktadır (Singh ve Shankar 1996). Tipik ve atipik antipsikotiklerin insan beyninde birbirinden farklı 31P-MRS değişikliklerine yol açıp açmadıkları henüz belli değildir. Üç haftalık klozapin ve haloperidol uygulaması sıçan beyninde g, b? ve a-ATP düzeylerini arttırmıştır (Skinner

1995). Klozapin, eritrosit hücre zarındaki pek çok doymamış yağ asidinin artışı ile ilişkilidir (Horrobin 1997).

İŞLEVSEL BEYİN GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI

Beyinin işlevsel olarak görüntüleme çalışmaları yaklaşık 50 yıl önce başladığını görmekteyiz (Kety 1948). İlk nitrojen oksit ile yapılan çalışmalarda sadece tüm beyin kan akımı ölçülebilmekteydi. Şizofreni hastaları ile sağlıklı şahıslar arasında her hangi bir fark izlenememişti. Bu negatif bulgu, ileri teknikler ile yapılmış çalışmalarda da doğrulanmıştır. Bugün için şizofrenide toplam beyin kan akımının değişmediği kabul etmekteyiz. Bu erken bulgu araştırıcıların anatomik bölgeleri metabolizmalarını/ bölgesel beyin akımını (bBKA) daha ayrıntılı incelemesine engel olmamıştır.

Frontal lob, şizofreni üzerine yapılan ilk çalışmalarda fazlaca dikkate alınmamış, hatta frontal lobotomi bir tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır. Bu yöntemi geliştiren cerrahlardan Egas Moniz 1949 yılında Nobel Tıp ödülü ile onurlandırılmıştır. Her ne kadar bu yöntem dirençli belirtileri olan hastalarda etkili olmuş ise de, ameliyat sonrası hastaların yönetsel işlevlerinde ve duygulanımda belirgin kayıplar izlenmiştir. O dönemde başarılı olarak kabul edilen yöntem, bugün için negatif ve bilişsel belirtileri artıran bir tedavi(?) olarak kabul edilmektedir. Bu yaz (2003) kaybettiğimiz Patrica Goldman-Rakic'in çalışmalarından Frontal lobun belirgin bir şekilde faal bellek ve yönetsel işlevlerde önemli görevler üstlendiği anlaşılmıştır. İlk işlevsel çalışmalar dinlenme anında frontal lobun şizofreni hastalarında kontrollere göre daha az bBKA'na sahip olduğunu göstermişlerdir (Ingvar 1974). Daha sonra bu bulgu birçok PET ve SPECT çalışmasında tekrar edilmiştir. Birincil negatif belirtiler ile karakterize "deficit sendrom" gösteren hastalarda frontal aktivasyonda azalma daha belirgindir (Gonul ve ark. 2003, Taminga ve ark. 2002). Bazı ilk epizod hastalarında ise bu bulgunun tersi bir hiperfrontalite izlenmiştir. Bu bulgu sadece bir grup hasta ve çalışma ile sınırlı kalmıştır ve birçok çalışma hipofrontalite lehine bulgular bildirmiştir (Andreasen ve ark. 1992, Catafu ve ark. 1994, Rubin ve ark. 1994, Barch ve ark. 2001). Bunun yanında izlenen hipofrontaliteyi antipsikotik kullanımı ile açıklamak mümkün değildir. Öncellikle frontal bilişsel işlevler hastalığın başından itibaren yetersizdir ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha kötü bir seyir izlememektedir. Diğer yandan antipsikotik kullanan diğer hastalarda (örneğin Huntington hastaları gibi) hipofrontal bBKA/metabolizma (MTB) değişmemektedir (Weinberger ve ark. 1988). Daha ilginç bir bulgu ise ikisi de şizofreni tanısı alan ikizlerden nöroleptik kullananlarda daha az hipofrontalite

izlenmiştir (Berman ve ark. 1992). Ayrıca hastaların birinci derece yakılarında da hipofrontalite bulguları izlenmektedir (Blackwood ve ark. 1992).

Frontal lob işlevleri ile bBKA/MTB arasında doğrudan bir ilişki olduğu iddia edilmişti (Weinberger 1996). Bu iddiaya göre frontal loba verilen iş yükü ne kadar fazla ise nöronal aktivite ve onun işlevini yansıtan bBKA/MTB artma izlenmesi beklenmektedir. Birçok araştırmada frontal yükü artıran ödevler En sık kullanılan ödevler Wiskonsin Kart Eşleme Testi, Londra Köprüsü testi ve N-back testdir. sırasında şizofreni hastalarında beklenen artış izlenememiştir (Rubai 2001, Volz 2001). Prefrontal korteksin özellikle faal bellek Faal bellek, büyük oranda prefrontalde geçekleşmekle beraber, faal bellek ağı içinde parietal korteks, hippokampus ve anterior singulat korteks bulunmaktadır. ile ilgili ödevlerini yerini getirmede iki değişken ön plana çıkmaktadır. Bunlardan ilki dopamin düzeyleri ve nöronal yapının bütünlüğünü gösteren N-Asetil-Aspartat (NAA) düzeyleridir (Williams ve ark. 1995, Callicott ve ark. 1999). Optimal düzeylerde dopaminin sinaptik alanda bulunması yeterli D_1 reseptörlerinin uyarılmasını sağlamaktadır. Dopamin miktarının normal sınırlardan çok veya az olması faal bellekte işlev kaybına ve bunun yansıması olarak da görüntüleme çalışmalarına hipofrontalite olarak yansımaktadır.

Callicott ve arkadaşları (1998, 1999, 2000) gerçekleştirdikleri bir seri fMRI çalışması sonucunda dorsolatereal prefrontal korteks (DLPFK) ve faal bellek yükü arasında önemli ilişkiler tespit etmişlerdir Bu çalışmalarda N-Back testi kullanılmıştır. fMRI, PET'e göre daha iyi zamansal rezolüsyona sahiptir bu nedenle bilişsel işlevleri test etmek açısından daha uygun bir alettir. . Normal sağlıklı kişilerde faal bellek yükünün artması ile beraber DLPFK'te de aktivasyon artışı izlenmektedir. Faal bellek yükü belli bir sınırı geçtiğinde aktivasyonda azalma izlenmeye başlamaktadır. Şizofreni hastalarında basit faal bellek yükü normal sağlıklı kişilere göre daha fazla DLPFK'i aktive ederken, bu bölgede yükün artması ile daha erken ve daha fazla aktivasyon kaybı izlenmektedir.

Sonuç olarak, şizofreni hastaları frontal loblarını az yüklere karşı daha fazla aktive ederken, yükün artması ile beraber beklenenden daha az performans göstermektedirler. Bu durumun frontal lobta yer alan nöronal potansiyelin iyi kullanılmadığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Lateral ve medial temporal lob şizofreni çalışmalarında üzerinde en çok durulan bölgelerden biri olmuştur. Bunun en önemli nedeni temporal lobun şizofreni belirtilerinin ortaya çıkışında önemli bir rol üstlenildiğinin düşünülmesidir. Bu

bölgelerde bBKA/MTB hem azalma hem de artma bildirilmiştir. Bu bulgular psikotik belirtilerin oluşması sırasında önemli olduğu düşünülmektedir. Halüsinasyonların oluşumu sırasında temporal kortekste bBKA/MTB azalma izlenirken, medial temporal kortekste artma izlenmektedir. Bazı araştırıcılar özellikle medial temporal korteksdeki bBKA/MTB artma ile prefrontal lobda izlenen bBKA/MTB azalması arasında bir ilişki tespit etmişlerdir. Bazı araştırıcılar bu bölgedeki metabolizmadaki artışı frontal lobun inhibisyon etkisinin ortadan kalkmasına bağlamıştır. Bu kitabın nöronal dizgeler ile ilgili bölümde de bahsedildiği üzere frontal lob ile bu bölgeler arasında yakın dizgesel bir ilişki bulunmaktadır ve yukarda bahsedilen hipotez muhtemel gibi görünmektedir.

Hippokampus, bellek işlevlerinde önemli bir çekirdektir ve yukarıda da bahsettiğimiz gibi şizofrenide özellikle sol tarafta atrofi göstermesi sıklıkla bildirilen bir bulgudur. İşlevsel çalışmalarda ise hippokampus özellikle iyi kodlanmamış bilgilerde iyi bir aktivasyon göstermez iken bazal durumda ise hiperaktivite göstermektedir (Hacker ve ark. 1998).

İlk epizod çalışmaları

İlk yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında genellikle görece yaşlı ve kronik hastalar üzerinde yapılmıştır. Bunun iki önemli nedeni vardı. Bunlarda ilki o yıllarda beyin görüntüleme tekniklerinin rezolüsyon kapasitelerinin yetersiz olması nedeni ile küçük farkları yakalamaması ve diğeri de şizofrenin dejeneratif bir hastalık olarak kabul edilmesiydi. Bu nedenle Johnstone gibi araştırıcılar yaşı ilermiş hastalar ile çalışmayı tercih ettiler. Ancak, bu hastalarda bir çok bağımlı ve bağımsız değişkende elde edilen verilerin yorumlanmasını güçleştirmekteydi. Öncellikle yaş ile beraber beyinde bir takım normal sınırlarda değişiklikler izlenmektedir. Antipsikotik kullanımının ve eğer varsa dejeneratif sürecin etkisinin ne boyutta olduğu bilinmemekteydi.

Bu nedenlerle özellikle son yıllarda ilk epizodlarını yaşayan hastaların beyin görüntülerini incelemek üzere planlanmış çalışma sayısında artış izlenmektedir. Hastalığın sürecini incelemek açısından bu çalışmaların bir kısmına çocukluk döneminde şizofreni belirtileri göstermeye başlayan hastalar, birinci derece yakınları ve şizotipal bozukluk tanısı almış kişiler de dahil edilmektedirler.

Yapılan çalışmaların sonuçları ortak noktalar, çelişen noktalardan daha fazladır. McCarkey ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan bir araştırmada kronik şizofreni hastalarında olduğu gibi ilk epizodlarını geçiren şizofreni hastalarında sağlıklı bireylere göre sol posterior superior temporal girus, amigdal ve

hippokampal kompleks ve parahippokampal girus bölgelerinde gri madde miktarlarında azalma izlenmiştir. Matsumoto ve arkadaşları (2001) ise kronik şizofreni hastalarında yapılan çalışmaların aksine, ilk epizod hastalarında sağda sup. temporal girus hacminin, sola göre azalmış olduğunu buluşlardır. Bu bölgenin hacmi ile düşünce bozuklarının ve halüsinasyonların şiddeti arasında korelasyon izlemişlerdir.

Daha ileri görüntüleme teknikleri kullanan araştırmalar da ise ilk epizod erkek hastalarda anterior hippokampal hacminin yönetsel ve motor işlevler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Szeszko ve ark. 2002). Aynı bulgu kadınlarda ise izlenmemiştir. Bu çalışma, sonuçları itibarı ile 2 önemli hipotezi desteklemektedir. Bunlardan ilki kadın ve erkek hastaların beyinlerinde farklı süreçler oluşmaktadır. Diğeri ise frontal lob, temel işlevlerini gerçekleştirirken hippokampus gibi medial temporal yapılar ile yakın ilişki içindedir.

Postmortem çalışmalarda entorinal korteksin nöronal yapısında bir bozulma olduğu izlenmiş ancak daha sonra bu bulgu hakkında bazı şüpheler ortaya çıkmıştır. Joyal ve arkadaşları (2002) ilk epizod şizofreni hastalarında bu bölgenin hacmini ölçmüşler ve anlamlı küçülme tespit etmişlerdir. Diğer bir ilgi odağı ise fusiform girustur. Bu bölge insan yüzlerini ve sosyal işaretleri anlamada önemli roller üstelenmektedir. Lee ve arkadaşları (2002) ilk epizod şizofreni hastalarında psikotik bir affektif bozukluk gösteren hastalar ve sağlıklı kontrollere göre solda küçülme tespit etmişlerdir.

Son yıllarda yapılmış olan 2 çalışma (Keshavan ve ark. 2002 ve Frumin 2002) korpus kallosum ile ilgili önemli bazı verileri literatüre katmışlardır. Bu çalışmalarda korpus kallosumun yapısının daha ilk epizod sırasında bozulduğu ve bozulmanın "heteromodal assosiasyon" alanları ile ilişki kallosal bölgelerde daha belirgin olduğu izlenmiştir. Bu bulgular kallosal yapının "heteromodal assosiasyon" alanlarının şizofreni etiolojinde rol oynadığı teorisi ile birleştirilmiştir. Ancak, bu çalışmalarda diğer "heteromodal assosiasyon" alanlarında belirgin bir patoloji izlenmemiştir.

Beyin bölgelerindeki zaman içindeki değişim bu kitabın "ŞİZOFRENİDE NÖROGELİŞİMSEL ve NÖRODEJENERATİF HİPOTEZ" başlıklı bölümünde ayrıntılı olarak tartışıldığı için burada değinilmeyecektir.

Şizofrenide beyin görüntüleme çalışmaları ve antipsikotikler

Şizofrenide gerçekleşen beyin görüntüleme çalışmalarının önemli bir kısmı antipsikotiklerin etki mekanizmalarını veya bu ilaçların beyin üzerindeki

etkilerini araştırmak üzere gerçekleştirilmiştir. Yazının bu kısmında tipik ve atipik antipsikotiklerin etki düzeneğini araştıran ve son zamanlarda antipsikotiklerin etki mekanizmalarının anlaşılması konusunda önemli adımlar atılmasını sağlayan çalışmalara değineceğiz.

Antipsikotiklerin etki mekanizmalarını araştıran çalışmalardaki en önemli teknik ayrıntı kullanılan radyoliganttır ve radyoligand değişiminin ölçüldüğü anatomik alandır. Wong ve arkadaşları (1986) carbon 11 ile işaretlenmiş NMSP ile ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında D_2 reseptör sayısında artış bulmuşlardır. Daha sonra yapılan araştırmalarda raclopride veya IBZM kullanılmış ve ilaç kullanmayan hastalar ile sağlıklı kişiler arasında fark izlenmemiştir (Pilowsky ve ark. 1996, Nordstrom ve ark. 1995, Farde ve ark. 1987). İlaç kullanan hastalarda beklendiği gibi post-sinaptik D_2 reseptör sayısında artma bulunmuştur. Laurella ve arkadaşlarının (1999) farklı bir paradigma kullanarak alfa-meta-tirozin ile yaptıkları çalışmalar göstermiştir ki, ilaç kullanımından bağımsız olarak dopamin salınımındaki artışa paralel olarak D_2 reseptör sayısında artış olmaktadır. Çalışmalar arasındaki farkın kullanılan D_2 antagonistlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. NMSP, raclopride göre D_2 reseptörlerine daha fazla bağlanma kapasitesine sahiptir. Diğer taraftan raclopride, düşük bağlanma kapasitesi nedeniyle sinaptik alandaki dopamin ile de yarışmak zorundadır Dopamin, tonik ve fazik olarak salgılanır. Tonik salınım sırasında ortamda bazal miktarlarda dopamin olacak kadar dopamin salınmaktadır. Fazik salınım sırasında yüksek miktarlarda dopamin salınmaktadır. Raclopride gibi dopamin reseptörlerine zayıf bağlanma kapasitesine sahip ilaçlar bu dönemde reseptörde kalabilmek için dopamin ile yarışmak zorunda kalırlar. Şizofrenide post-sinaptik alandaki dopamin reseptör miktarlarını inceleyen çalışmaları bugünkü bilgilerimiz ile yeniden değerlendirdiğimizde, post-sinaptik hücre zarında normal sağlıklı kişilere göre daha yüksek oranlarda dopamin reseptörü bulunmaktadır. Şizofreni hastalarında artmış dopamin salınımı nedeniyle, dopamin reseptörleri tespiti ancak yüksek bağlanma kapasiteli ligandlar ile mümkün olmaktadır.

Antipsikotiklerin dopamin reseptörleri üzerinden çalıştığı gösteren ilk ipuçları Carlsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar ile elde edilmişti. Daha Seeman ve arkadaşları (1976) antipsikotiklerin etkili olabilmesi için D_2 reseptörlerini bloke etmesi gerektiği göstermişlerdir. Görüntüleme yöntemleri ile antipsikotiklerin D_2 reseptörü ile ilişkisi daha yakından araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar antipsikotiklerin etkin olabilmesi için post-sinaptik alanda dopamin reseptörlerinin %60-65 oranında bloke etmesi gerektiğini göstermiştir. Bu oran %70'lerin üstüne çıkması ile beraber yan etkiler görülmektedir. Pitüiter bezdeki

dopamin reseptörlerinin %72-75 oranında bloke edilmesi ile beraber prolaktin salınımda Prolaktin salınımını düzenleyen pitüiter dopamin reseptörleri beyin kan engelinin dışındadır ve plazma ilaç düzeyinden doğrudan etkilenmektedir. Amisülprid ve risperidon diğer antipsikotiklerden farklı olarak plazma düzeyleri beyin omurilik sıvısındaki düzeylerinden daha yüksektir. Bu nedenle her iki ilaç da, diğer antipsikotiklere göre daha erken ve yüksek oranda prolaktin salınımına neden olur. artış izlenmektedir. Striatal alanda blokaj oranlarının %80 çıvarında olması ile beraber ekstrapiramidal (EPS) yan etkiler izlenmektedir. Sonuç olarak, ilk epizod şizofreni hastalarında sadece 2 mg haloperidol dopamin reseptörlerini %65-74 arasında bloke ederek gerekli tedaviyi sağlayabilmektedir (Kapur 1997, 2000).

Haloperidol gibi D2 blokörü olan tipik antipsikotiklerden farklı olarak atipik antipsikotikler yüksek oranlarda 5-HT_2 reseptörünü de bloke ederler. Bu özelliklerinden dolayı daha az EPS yaptıkları ve bilişsel işlevlerde performansı artırdıkları iddia edilmiş ama meta-analizlerde bu iddiaların kanıtlanmasında zorlanılmıştır (Leucht ve ark. 1999, Gaddes ve ark. 2000). Olanzapin ve risperidon (hatta klorpromazin) ile yapılan çalışmalarda ilginç bulgular elde edilmiştir (Kapur ve ark. 1998, 1999, Farde ve ark. 1995, Nordstrom ve ark. 1998). Düşük dozlarda bu antipsikotiklerin yüksek oranlarda 5-HT reseptör blokaj etkisi olduğu gösterilmiştir. Tek başına etkinlik göstermeyen bu özellik, ancak dopamin blokajının %60 ve üstü olması ile beraber antipsikotik etki ortaya çıkarmaktadır. Kapur ve Seman (2001) antipsikotiklerin etkin olabilmesi için dopamin reseptör blokajının şart olduğu kanaatine ulaşmışlardır. Klozapin ve ketiapin ile yapılan araştırmalar dopamin blokajına bakış açımızı değiştirmiştir (Farde 1988, Kapur 2000). Her iki ilaçta etkili olduğu dozlarda %60 oranındaki dopamin reseptör blokajını geçmemektedir. Bu durum neden her ilacında EPS yapmadığını ve prolaktini yükseltmediğini açıklamaktadır. Bu çalışmalarda ulaşılan diğer bir başka sonuç ise hem klozapinin hem de ketiapinin çok kısa sürelerde dopamin reseptörüne bağlı kalmasıdır.

Tipik/atipik bütün dopamin 2 reseptör antogonistleri aynı bağlanma potansiyeli ile dopamin reseptörüne bağlanır. Aralarındaki fark ise ayrılma potansiyelleridir. Haloperidol, klorpromazin (49 dakika ile 36 dakika) gibi ilaçlar uzun süre reseptörden ayrılmaz iken ketiapin ve klozapin (<30 saniye ve 30 saniye) gibi atipik antipsikotikler çok daha kısa sürelerde reseptörden ayrılmaktadır. Bu ayrışma dopaminin daha çok salındığı fazik dönemde belirgin hale gelmektedir. Sonuçta bütün ilaçlar tonik fazda dopamin iletimini engellerken, Fizyolojik aktivitenin daha çok meydana geldiği fazik dönemde atipik ilaçlar, tipik ilaçlara göre reseptörden daha erken ayrılarak normal

fizyolojik işlemlere engel olmamaktadır. Atipik ilaçların hızlı ayrıştığı halde etki göstermesi ile ilgili olarak Kapur ve Seeman tarafından “hızlı ayrışma” teorisi geliştirilmiştir. Bu teoriye göre bir ilacın antipsikotik olarak etki göstermesi için dopamin reseptörlerini belli bir oranda bloke etmesi gerekmektedir. Bu blokajın ise fizyolojik işlemleri bozmayacak kadar kısa olması yeterlidir.

Bu teoriyi doğrulayan bir çalışma Erciyes Üniversitesi Psikiyatri Kliniğinde tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada Gönül ve arkadaşları (2003) bir grup şizofreni hastasına 800 mg/gün ketiapin mono tedavisi uygulamışlardır. Hiçbir hastada EPS veya prolaktin yükselmesi izlenmez iken, tedaviye cevap veren hastalarda kaudat ve putamende bBKA’da artış izlenmiştir. Bazal gangliada dopamin reseptör blokajına bağlı bBKA artışı olduğu bilinmektedir (Miller 1997). Gönül ve arkadaşları ketiapinin etkin olabilmesi için bazal gangliayı aktive edecek miktarlarda dopamin blokajı yapması gerektiği ancak bu oranın EPS yapacak düzeylerde olmasına gerek olmadığı kanaatine varmışlardır.

Yukarıdaki sonuçlarını değerlendirirken bazı noktaların atlanmaması gerektiğine inanıyoruz. Bu çalışmalarda ilaçların etkinlik özelliği pozitif belirtilerde sınırlı kalmaktadır. Serotonin blokajının primer (deficit), bilişsel işlevler ve dirençli belirtiler üzerine pozitif etkisi yeterince araştırılmamıştır. Halen literatürde her iki durumda da serotonin blokajını olumlu etki oluşturabileceği ile ilgili bilgi bulunmaktadır. Atipik antipsikotiklerin serotonin ve diğer reseptörler ile olan ilişkisi araştırılmalıdır.

Diğer önemli bir nokta, bahsi geçen çıkarsamaların hemen hemen hepsi bazal ganglia verilerine dayanmaktadır. Beyindeki dopaminin çok büyük bir kısmı bazal gangliada yer almaktadır ve her fazik salınımda büyük miktarlarda salınmaktadır. Çalışmalarda kullanılan ketiapin ve klozapin gibi ilaçlar fazik salınım sırasında salınan dopamin ile yarışmak zorunda kalmaktalar ve ayrıştıktan sonra tekrar reseptörlere bağlanamamaktadırlar. Mezolimbik sistemde ise dopamin ve reseptörü, bazal ganglia ile karşılaştırınca çok daha düşük düzeylerde bulunmaktadır. Bu bölgedeki dopamin reseptörlerini tespit edebilecek radyoliganlar son birkaç sene içinde üretilebilmiştir. Bu ligandlar ile yapılan çalışmalarda klozapin dahil bütün antipsikotiklerin post-sinaptik reseptörlere aynı oranda (> %65) bağlandıkları görülmektedir (Martinot ve ark. 2001). Mezolimbik sistemin pozitif belirtilerde oynadığı rolün önemi düşünülürse, bu bölgenin ilaçlar ile olan ilişkisinin araştırılması bize “hızlı ayrışma” teorisinin geçerliliği hakkında daha fazla bilgi verecektir.

Antipsikotiklerin bBKA/MTB değiştirdikleri bilinmektedir. En belirgin değişiklik daha önce de bahsettiğimiz gibi bazal ganglia da meydana gelmektedir. Kortikal bölgeler üzerine olan etkilerini inceleyen araştırmaların bir kısmında olumlu olabilecek etkiler bulunurken, bir kısmında ise belirgin bir değişiklik izlenmemiştir (Gonul 2003, Miller 2001). Bu farklı sonuçların antipsikotiklerin reseptör özelliklerine ve dozlarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bugün için ulaşılabilecek tek sonucun atipik antipsikotiklerin, tipik olanlara göre bBKA daha iyi koruduğunu veya daha az bozduğu ancak normalize etmekten uzak olduğu kanaatindeyiz.

Şizofrenide beyin görüntüleme ve genetik

Son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilen diğer bir alan ise genetik araştırmalardır. Şüphesiz ki bu araştırmaların sonucu genetik temelleri olan şizofreni gibi hastalıklarda büyük bir önem taşımaktadır. Şizofreninin poligenetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bir çok araştırma bilim dünyasına şizofreninin etiopatogenezinde rol oynayabilecek genler ile ilgili veriler sunmuştur. Bu genlerin hangileri olduğu ve hastalıkta nasıl bir rol oynadıkları bu yazının konusu değildir. Bu yazıda genetik değişkenlerin dikkate alınarak yapılmış olan önemli genömik-görüntüleme çalışmalarına değineceğiz.

Bu yazının daha önceki bölümlerinde belirttiğimiz gibi şizofreni hastalarında subkortikal alanlarda özellikle striatumda dopamin salınımında bir artış söz konusudur. Bu artışın bir önemli nedeninin prefrontal korteksteki nöronal hasarın olduğu iddia edilmiştir (Weinberger ve ark. 1986, Grace ve ark. 1993). Aynı zamanda prefrontal korteks piramidal hücrelerden orta beyne gelen glutamaterjik uyaranlar prefrontal kortekse uzanan dopaminerjik nöronları ateşlerken, GABA'erjik ara nöronlar ile striatuma giden dopamin miktarını kontrol etmektedir. Prefrontal korteks nöronlarında olabilecek bir hasar sonucunda striatuma giden dopamin miktarında bir artış olması, prefrontale giden dopamin düzeyinde ise azalması beklenmektedir. Bertolino ve arkadaşları (2000) gerçekleştirdikleri bir MRS çalışması ile bu varsayımı destekler önemli ipuçları elde etmiştir. DLPFK'te NAA düzeyleri ile striatal bölgedeki amfetamine dopamin yanıtının artması ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka önemli çalışmada Mayer-Lindenberg ve arkadaşları PET'te anormal prefrontal korteks aktivayonu ile striatumdaki F-DOPA alımı arasında bir ilişki göstermiştir. Frontal korteksteki anormal aktivite artıkça striatumdaki F-DOPA alımı da artmaktadır. Sonuç olarak prefrontal korteksteki işlevsel anormal durum, kendine gelen dopamini azaltırken, pozitif belirtilere yol açan striatal (olasılıkla limbik) dopamin salınımını artırmaktadır.

Dopamin, prefrontal kortekste beyinin diğer bölümlerine göre çok az bulunmakla beraber D_1 reseptörleri üzerinden hem faal bellek hem de yönetsel işlevler üzerinde etkili olmaktadır. Her iki bilişsel işlevinde şizofreni hastalarında normal sağlıklı kişilere daha kötü olduğu bilinmektedir. Prefrontal korteks nöron hasarı, indirekt yolla da olsa, dopamin salınımını azaltıyor olduğuna göre, acaba başka mekanizmalar da dopamin sinaptik alandaki miktarını etkiliyor mu sorusu yeni araştırmaların yolunu açmıştır.

Dopamin, iki şekilde sinaptik alandan alınır, dopamin geri alım pompaları ile ve catechol-O-methyltransferase (COMT) enzimi ile metile edilerek. Striatumda dopamin geri alım pompaları dopaminin temizlenmesinde önemli bir rol oynarken, COMT enzimi striatal dopaminin sadece %15'inin temizlenmesinden sorumludur. Prefrontal kortekste ise tem tersi bir durum söz konusudur. COMT enzimi, dopaminin %60'ından fazlasını temizlemektedir (Kroum ve ark. 1994). Bu durum COMT enzimini prefrontal korteks dopamin işlevi için son derece önemli hale getirmektedir. Nitekim, COMT inhibitörlerinin faal bellek işlevlerini artırdığı bildirilmiştir (Khromova ve ark. 1997, Liljequist ve ark. 1997).

COMT enzimi 22. kromozomun uzun bacağında kodlanmaktadır ve iki genotipi bulunmaktadır. 472. nükleotidin guaninden adenine dönmesi ile peptid dizgesinde valin, methionin ile yer değiştirmektedir. Bu değişiklik vücud ısısında enzimin hızını belirgin oranında değiştirmektedir. Met alleli, val alleline göre 4 kez daha yavaş çalışmaktadır. Bu durumda met aleline sahip kişilerde prefrontal kortekste dopamin daha uzun süre kalabilmektedir. Met/met alellerine sahip kişilerin WCST'in performansları val/val aleline sahip olan kişilerden daha iyi olduğu izlenmiştir (Egan ve ark. 2001). Met/val alelinde ise performans diğer alel taşıyıcılarının ortalaması kadardır. Hastaların faal bellekleri 2N-back test ile aktive edildiğinde val/val allelerini taşıyan hastaların fMRI'da daha fazla gürültü ürettikleri ve frontal lob nöron potansiyellerini met/met taşıyıcılarına göre daha kötü kullandıkları anlaşılmıştır (Egan 2001). Val/val allelerini taşıyan hastaların striatal alanlarında daha fazla dopamin üretildiği ve salındığına dair ipuçları bulunmaktadır (Akil 2003).

COMT enziminin genin yapılan "association" çalışmalarında şizofrenin aday genlerinde biri olduğu gösterilmişti (Li ve ark. 1996, 2000). Yukarıdaki çalışmalar ise, beyin görüntüleme yöntemlerinin yardımı ile ilk defa şizofreninin etiopatogenezinde bir genin etkisini bu kadar doğrudan göstermiştir.

Benzer bir başka çalışmada beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF) gen polimorfizminin şizofreni hastalarında olan etkisi araştırılmıştır (Egan ve ark. 2003). BDNF, hücrenin kendisinin salgıladığı ve tirosin kinaz B reseptörü tarafından tanınan bir proteindir. BDNF, hücrelerin farklılaşması, yaşamlarında devam etmesi ve bellek işlevlerinde hayati önem taşımaktadır. 11. kromozomun kısa kolunda kodlanmaktadır ve tıpkı COMT enziminde olduğu gibi tek nükleotid polimorfizmi bulunmaktadır. Met/met veya val/met allelerine sahip hastalar, val/val allelerine sahip olan hastalara göre daha düşük episodik bellekte belirgin performans kayıpları göstermişlerdir. Nitekim bu hastaların hippokampal NAA düzeyleri kontrol grubuna ve val/val alleli taşıyan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. FMRI ile yapılan değerlendirmede ise hippokampal bölgede artmış kan akımı izlenmiş bu bulgu Frontal işlevindeki yetersizliğin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Her iki genotipi taşıyan nöronlar tonik salınım sırasında aynı düzeylerde BDNF salgılarken, met alleline sahip olan nöronlar uyaran ile beraber BDNF salınım düzeylerini artıramamaktadırlar.

Sonuç

Şizofreni hastalarında yapılmış olan beyin görüntüleme çalışmaları prefrontal korteks ve medial temporal korteks patolojileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Teknik imkanları artması ile temporal ve parietal korteks yüzey alanları ve talamus gibi subkortikal yapılar daha ayrıntılı incelenmeye başlamıştır. İlk epizod şizofreni hastalarında izlenen beyin görüntüleme bulgularının önemli bir kısmı kronik hastalarda tespit edilen bulgulardan fark göstermemektedir. Önümüzdeki yıllarda özellikle fMRI ile kullanılan paradigmaların daha da geliştirilmesi ile işlevsel çalışmalarda daha belirgin bulgular elde edilmesi beklenmektedir. Unutulmaması gerek diğer bir nokta ise genotipin özelliklerininde artık bir değişken olarak görüntüleme çalışmalarına girmiş olmasıdır.

Kaynaklar:

1. Andreasen, N.C., Flashman, L., Flaum, M., ve ark., 1994. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. JAMA 272, 1763-1769.
2. Adler, L.E., Olincy, A., Waldo, ve ark., 1998. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. Schizophr. Bull. 24, 189-202.
3. Akbarian, S., Bunney Jr, W.E., Potkin, S.G., ve ark., 1993. Altered distribution of nicotinamideadenine dinucleotide phosphatediaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. Arch. Gen. Psychiatry 50, 169-177.
4. Akbarian, S., Vinuela, A., Kim, J.J., ve ark., 1993. Distorted distribution of nicotinamideadenine dinucleotide phoshatediaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. Arch. Gen. Psychiatry 50, 178-187.

5. Altshuler, L.L., Bartzokis, G., Grieder, T., ve ark., 1998. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity [letter]. Arch. Gen. Psychiatry 55, 663-664.
6. Alzheimer, A., 1897. Beitrage zur pathologischen anatomie der hirnrinde und zur anatomischen grundlage einiger psychosen.Monatsschrift fur Psychiarie und Neurologie 2, 82-120.
7. Anderson, J., Umans, C., Halle, M., ve ark., 1998. Anatomy Browser: Java based interactive teaching tool for learning human neuroanatomy. RSNA Electronic Journal 2, 50-97 (http:/ej.rsna.org/ej2/0050- 97.fin/index.html).
8. Andreasen, N., Nasrallah, H.A., Dunn, V., ve ark., 1986. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia.A magnetic resonance imaging study. Arch. Gen. Psychiatry 43, 136-144.
9. Andreasen, N.C., 1997. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. Science 275, 1586-1593.
10. Andreasen, N.C., 2000. Schizophrenia: the fundamental questions. Brain Res. Brain Res. Rev. 31, 106-112.
11. Andreasen, N.C., Arndt, S., Swayze II, V.W., ve ark., 1994b. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging [see comments].Science 266, 294-298.
12. Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., ve ark., 1999. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. Biol. Psychiatry 46, 908-920.
13. Andreasen, N.C., Rezai, K., Alliger, R., ve ark., 1992. Hypofrontality in neurolepticnaive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 singlephoton emission computed tomography and the Tower of London. Arch. Gen. Psychiatry 49, 943-958.
14. Andresan, N.C.,Ehrhardt, J.C., Scwayze II, V.W., ve ark., 1990. Magnetic resonance imaging of the in schizophrenia. The pathophysiologic of structural abnormalities. Arch. Gen. Psychiatry 47,35-44.
15. Arciniegas, D., Rojas, D.C., Teale, P., ve ark., 1999. The thalamus and the schizophrenia phenotype: failure to replicate reduced volume. Biol. Psychiatry 45, 1329-1335.
16. Arndt, S., Cohen, G., Alliger, R.J., ve ark., 1991. Problems with ratio and proportion measures of imaged cerebral structures. Psychiatry Res. 40, 79-89.
17. Arndt, S., Rajarethinam, R., Cizadlo, T., ve ark., 1996. Landmarkbased MR image registration and measurement: a reliability and validation study. J. Psychiatr. Res. Neuroimaging 67, 145-154.
18. Atlas SW. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine, Third edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.
19. Aylward, E.H., Reiss, A.L., Barta, P.E., ve ark., 1994. Magnetic resonance imaging measurement of posterior fossa structures in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 151, 1448-1452.
20. Baare, W.F., Hulshoff Pol, H.E., Hijman, R., ve ark.1999. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology. Biol. Psychiatry 45, 1597- 1605.
21. Barr, W.B., Ashtari, M., Bilder, R.M., ve ark., 1999. Volumetric comparison of firstepisode schizophrenia and temporal lobe epilepsy. Br. J. Psychiatry 170, 515-519.

22. Barta, P.E., Pearlson, G.D., Brill II, L.B., ve ark., 1997a. Planum tempolare asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. Am. J. Psychiatry 154,661-667.
23. Barta, P.E., Pearlson, G.D., Powers, R.E., ve ark., 1990. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. Am. J. Psychatry 147, 1457-1462.
24. Barta, P.E., Powers, R.E., Alyward, E.H., ve ark., 1997b. Quantitavive MRI volume changes in late onset schizophrenia and Alzheimer's disease compared to normal controls. Psychiatry Res. 68,65 -75.
25. Bartley, A.J., Jones, D.W., Torrey, E.F., ve ark., 1993. Sylvian fissure asymmetries in monozygotic twins: a lest of laterality in schizophrenia. Biol. Psychiatry 34, 853-863.
26. Bartzokis, G., Nuechterlein, K.H., Marder, S.R., ve ark., 1996. Age at illness onset and left temporal lobe length in males with schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging 67,189-201.
27. Becker, T., Elmer, K., Mechela, B., ve ark., 1990. MRI findings in medial temporal lobe structures in schizophrenia. Eur. Neuropsychopharmacol. 1, 83-86.
28. Becker, T., Elmer, K., schneider, F., ve ark., 1996. Confirmation of reduced temporal limbic structure volume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia [published erratum appears in Psychiatry Res 1997 May 16; 74(2): 1278].Psychiatry Res. 67,135-143.
29. Benes, F., 1995. Is there a neuroanatomic basis for schizophrenia? An old question revisited. Neuroscientist 1, 104-115.
30. Benes, F.M., 1989. Myelination of corticalhippocampal relays during late adolescence. Schizophr. Bull. 15,585-593.
31. Benes, F.M., Bird, E.D., 1987. An analysis of the arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiatry 44,608-616.
32. Benes, F.M., Paskevich, P.A., Domesick, V.B., 1983. Haloperiodolinduced plasticity of axon terminals in rat substantia nigra. Science 221,969-971.
33. Benes, F.M., Sorensen, I., Bird, E.D., 1991. Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. Schizophr. Bull. 17,597-608.
34. Benes, F.M., Vincent, S.L., Alsterberg, G., ve ark., 1992. Increased GABAa receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. J. Neurosci. 12,924-929.
35. Bilder, R.M., Bogerts, B., Ashtari, M., ve ark., 1995. Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. Schizophr. Res. 17,47-58.
36. Bilder, R.M., Wu, H., Bogerts, B., ve ark., 1994. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in firstepisode schizophrenia. Am. J. Psychiatry 151, 1437-1447.
37. Bilder, R.M., Wu, H., Bogerts, B., ve ark., 1999. Cerebral volume asymmetries in schizophrenia and mood disorders: a quantitative magnetic resonance imagang study. Int. J. Psychophysiol. 34,197-205.
38. Binder, J., 1997. Functional magnetic resonance imaging. Language mapping. Neurosurg. Clin. N. Am. 8, 383-392.
39. Blackwood, D.H., Young, A.H., McQueen, J.K., ve ark., 1991. Magnetic resonance imaging in schizophrenia: altered brain morphology associated with P300 abnormalities and eye tracking dysfunction. Biol. Psychiatry 30, 753-769.
40. Bleuler, E., 1911-1950. Dementia praecox or the group of schizophrenias. International Universities Press, New York.

41. Bogerts, B., 1984. Neuropathology of schizophrenias. Fortshr. Neurol. Psychiatr. 52, 428-437.
42. Bogerts, B., 1999. The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 249,2-13.
43. Bogerts, B., Ashtari, M., Degreef, G., ve ark., 1990. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. Psychiatry Res. 35, 1-13.
44. Bogerts, B., Falkai, P., Greve, B., ve ark., 1993a. The neuropathology of schizophrenia: past and present. J. Hirnforsch. 34, 193-205.
45. Bogerts, B., Lieberman, J.A., Ashtari, M., ve ark., 1993b. Hippocampusamygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. Biol. Psychiatry 33,236-246.
46. Bogerts, B., Meertz, E., SchonfeldtBausch, R., 1985. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. Arch. Gen. Psychiatry 42, 784-791.
47. Bookstein, F., 1991. Morphometric tools for landmark data: geometry and biology. Cambridge Universty Press, Cambridge.
48. Bookstein, F.L., 1997a. Shape and information in medical images: A decade of the morphometric synthesis. Computer Vision and Image Understanding 66,97-118.
49. Bookstein, F.L., 1997b. Landmark methods for forms without landmarks: Morphometrics of group differences in outline shape. Medical Image Analysis 1, 225-243.
50. Bornstein, R.A., Schwarzkopf, S.B., Olson, S.C., ve ark., 1992. Thirdventricle enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia. Biol. Psychiatry 31, 954-961.
51. Brechbühler, C., Gerig, G., Kübler, O., 1995. Parametrization of closed surfaces for 3-D shape CVGIP: Image Understanding 61, 154-170.
52. Breier, A., Buchanan, R.W., Elkashef, A., ve ark., 1992. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures [see comments]. Arch. Gen. Psychiatry 49, 921-926.
53. Bremmer, J.D., Randal, P., Scott, T.M., ve ark., 1995. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combatrelated posttraumatic stress disorder. Am. J. Psychiatry 152, 973-981.
54. Brown, R., Colter, N., Corsellis, J.A., ve ark., 1986. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. Arch. Gen. Psychiatry 43, 36-42.
55. Bryant, N.L., Buchanan, R.W., Vladar, K., ve ark., 1999. Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. Am. J. Psychiatry 156, 603-609.
56. Buchanan, R.W., Breier, A., Kirkpatrick, B., ve ark., 1993. Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia [see comments]. Am. J. Psychiatry 150, 59-65.
57. Buchanan, R.W., Vladar, K., Barta, P.E., ve ark., 1998. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 155, 1049-1055.
58. Buchbaum, M.S., 1990. The frontal lobes, basal ganglia, and temporal lobes as sites for schizophrenia. Schizophr. Bull. 16, 379-389.
59. Buchsbaum, M.S., Someya, T., Teng, C.Y., ve ark., 1996. PET and MRI of the thalamus in nevermedicated patients with schizophrenia. Am. J. Psychiatry 153, 191-199.

60. Buchsbaum, M.S., Tang, C.Y., Peled, S., ve ark., 1998. MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. Neuroreport 9, 425-430.
61. Buchsbaum, M.S., Yang, S., Hazlett, E., ve ark., 1997. Ventricular volume and asymmetry in schizotypal personality disorder and schizophrenia assessed with magnetic resonance imaging. Schizophr. Res. 27, 45-53.
62. Buckley, P.F., 1998. Structural brain imaging in schizophrenia. Psychiatr. Clin. North Am. 21, 77-92.
63. Buckley, P.F., Dean, D., Bookstein, F.L., ve ark., 1999. Threedimensional magnetic resonancebased morphometrics and ventricular dysmorphology in schizophrenia. Biol. Psychiatry 45, 62-67.
64. Callicott, J.H., Egan, M.F., Bertolino, A., ve ark., 1998. Hippocampal n-acetyl aspartate in unaffected siblings of patients with schizophrenia: a possible intermediate neurobiological phenotype. Biol. Psychiatry 44, 941-950.
65. Cannon, T.D., van Erp, T.G., Huttunen, M., ve ark., 1998. Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. Arch. Gen. Psychiatry 55, 1084-1091.
66. Carpenter, M., 1983. Core Text of Neuroanatomy. Human Neuroanatomy. Williams and Wilkins, Baltimore, MD.
67. Casanova, M.F., Zito, M., Goldberg, T., ve ark., 1990. Shape distortion of the corpus callasoum of monozygotic twins discordant for schizophrenia [letter]. Schizophr. Res. 3, 155-156.
68. Castillo M, Mwock L, Mukherji SK. Clinical applications of MR spectroscopy. AJNR 1996;17:1-15
69. Cavada, C., Goldman- Rakic, P.S., 1989. Posterior parietal cortex in rhesus monkeys, I: Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. J. Comp. Neurol. 287, 393-421.
70. Chakos, M.H., Lierberman, J.A., Alvir, J., ve ark., 1995. Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine [letter]. Lancet 345, 456-457.
71. Chakos, M.H., Lierberman, J.A., Bilder, R.M., ve ark., 1994. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. Am.J. Psychiatry 151, 1430-1436.
72. Chi, J.G., Dooling, E.C., Gilles, F.H., 1977.Gyral development of the human brain. Ann. Neurol. 1,86-93.
73. Chien, D., Buxton, R.B., Kwong, K.K., ve ark., 1990. MR diffusion imaging of the human brain. J. Comput. Assist. Tomogr. 14, 514-520.
74. Chua, S.E., McKenna, P.J., 1995. Schizophrenia brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. Br. J. Psychiatry 166, 563-582.
75. Chua, S.E., Sharma, T., Takei, N., ve ark., 2000. A magnetic resonance imaging study of corpus callosum size in familial schizophrenic subjects, their relatives, and normal controls. Schizophr. Res. 41, 397-403.
76. Coffman, J.A., Schwarzkopf, S.B., Olson, S.C., ve ark., 1989. Midsagittal cerebral anatomy by magnetic resonance imaging. The importance of slice position and thickness. Schizophr. Res. 2, 287-294.
77. Collins, D.L., Dai, W., Peters, T.M., Evans, A.C., 1992. Model based segmentation of individual brain structures from MRI data. In: Robb, R.A.(Ed.). Proc. SPIE 1808, Visualization in Biomedical Computing II. Chapel Hill, NC, pp. 10-23.

78. Colombo, C., Abbrruzzese, M., Livian, S., ve ark., 1993. Memory functions and temborallimbic morphology in schizophrenia. Psychiatry Res. 50,45-56.
79. Colombo, C., Bonfanti, A., Scarone, S., 1994. Anatomical characteristics of the corpus callosum and clinical correlates in schizophrenia. Eur.Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 243, 244-248.
80. Colter, N., Battal, S., Crow, T.J., ve ark., 1987. White matter reduction in the parahippocampal gyrus of patients with schizophrenia [letter]. Arch.Gen. Psychiatry 44, 1023.
81. Copolov, D., Velakoulis, D., McGorry, P., ve ark., 2000. Neurobiological findings in early phase schizophrenia. Brain Res. Brain Res. Rev. 31, 157-165.
82. Corey-Bloom, J., Jernigan, T., Archibald, S., ve ark., 1995. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in latelife schizophrenia. Am. J. Psychiatry 152, 447-449.
83. Corson, P.W., Nopoulos, P., Andresen, N.C., ve ark., 1999a. Caudate size in first episode neurolepticnaive schizophrenic patients measured using an artificial neural network. Biol. Psychiatry 46, 712-720.
84. Corson, P.W., Nopoulos, P., Miller, D.D., ve ark., 1999b. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. Am. J. Psychiatry 156, 1200-1204.
85. Cousins JP. Clinical MR spectroscopy: Fundamentals, current applications, and future potential. AJR 1995;164:1337-1347.
86. Coyle, J.T., 1996. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. Harvard Rev. Psychiatry 3, 241-253.
87. Coyle, J.T., Puttfarcken, P., 1993. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. Science 262, 689-695.
88. Crichton-Browne, J., 1879. On the weight of the brain and its components parts in the insane. Brain 2, 42-67.
89. Crow, T.J., 1990a. The continuum of psychosis and its genetic origins. The sixty-fifth Maudsley ecture [see comments]. Br. J. Psychiatry 156, 788-797.
90. Crow, T.J., 1990b. Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia. Schizophr. Bull. 16, 433-443.
91. Crow, T.J., 1997. Temporolimbic or transcallosal connections: Where is the primary lesion in schizophrenia and what is its nature? [comment]. Schizophr. Bull. 23, 521-523.
92. Crow, T.J., 1998. Schizophrenia as a transcallosal misconnection syndrome. Schizophr. Res. 30, 111-114.
93. Crow, T.J., Ball, J., Bloom, S.R., ve ark., 1989. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. Arch. Gen. Psychiatry 46, 1145-1150.
94. Csernansky, J.G., Joshi, S., Wang, L., ve ark., 1998. Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 11406-11411.
95. Dasari, M., Friedman, L., Jesberger, J., ve ark., 1999. A magnetic resonance imaging study of thalamic area in adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy controls. Psychiatry Res.91, 155-162.
96. Dauphinais, I.D., DeLisi, L.E., Crow, T.J., ve ark., 1990. Reduction in temporal lobe size in siblings with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. Psychiatry Res. 35, 137-147.

97. Degreef, G., Ashtari, M., B., ve ark., 1992a. Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in firstepisode schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiatry 49,531-537.
98. Degreef, G., Ashtari, M., Wu, H.W., ve ark., 1991. Follow up MRI study in first episode schizophrenia. Schizophr. Res. 5,204-206.
99. Degreef, G., Bogerts, B., Falkai, P., ve ark., 1992c. Increased prevalence of the cavum septum pellucidum in magnetic resonance scans and postmortem brains of schizophrenic patients. Psychiatry Res. 45, 1-13.
100. Degreef, G., Bogerts, B.,Ashtari, M., ve ark., 1990. Ventricular system morphology in first pisode schizophrenia: a volumetic study of ventricular subdivisions on MRI. Schizophr. Res. 3,18.
101. Degreef, G., Lantos, G., Bogerts, B., ve ark., 1992b. Abnormalities of the septum pellucidum on MR scans in firstepisode schizophrenic patients [see comments]. Am. J. Neuroradiol. 13,835-840.
102. Deicken, R.F., Pegues, M., Amend, D., 1999. Reduced hippocampal nacetylaspartate without volume loss in schizophrenia. Schizophr. Res. 37, 217-223.
103. DeLisi, L.E., Dauphinais, I.D., Gershon, E.S., 1988. Perinatal complications and reduced size of brain limbic structures in familial schizophrenia. Schizophr. Bull. 14,185-191.
104. DeLisi, L.E., Hoff, A.L., Kushner, M., ve ark., 1993. Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. Psychiatry Res. 50, 193-199.
105. DeLisi, L.E., Hoff, A.L., Neale, C., ve ark., 1994. Asymmetries the superior temporal lobe in male first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. Schizophr. Res. 12, 19-28.
106. DeLisi, L.E., Hoff, A.L., Schwartz, J.E., 1991. Brain morphology in firstepisode schizophreniclike psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study [published erratum appears in Biol. Psychiatry 1991 Mar 1;29(5):519]. Biol. Psychiatry 29, 159-175.
107. DeLisi, L.E., Sakuma, M., Ge, S., ve ark., 1998. Association of brain structural change with the heterogeneous course of schizophrenia from early childhood through five years subsequent to a first hospitalization. Psychiatry Res.84,75-88.
108. DeLisi, L.E., Sakuma, M., Tew, W.,1997. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia [see comments]. Psychiatry Res. 74,129-140.
109. DeLisi, L.E., Stritzke. P., Riordan, H., ve ark., 1992. The timing of brain mophological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome [published erratum appears in Biol. Psychiatry 1992 jun 1;31(11):1172]. Biol. Psychiatry 31, 241-254.
110. DeLisi, L.E., Tew, W. Xie, S., ve ark., 1995. A prospective followup study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. Biol. Psychiatry 38, 349-360.
111. DeMyer, M.K., Gilmor, R.L., Hendrie, H.C., ve ark., 1988. Magnetic resonance brain images in schizophrenic and normal subjects: influence of diagnosis and education. Schizophr. Bull. 14,21- 37.
112. DeQuardo, J.R., Bookstein, F.L., Green, W.D., ve ark., 1996. Spatial relationships of neuroanatomic landmarks in schizophrenia. Psychiatry Res. 67, 81-95.
113. DeQuardo, J.R., Keshavan, M.S., Bookstein, F.L., ve ark., 1999. Landmark based morphometric analysis of firstepisode schizophrenia. Biol. Psychiatry 45,1321-1328.

114. Di Michele, V., Rossi, A., Stratta, P., ve ark., 1992. Neuropsychological and clinical correlates of temporal lobe anatomy in schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 85, 484-488.
115. Dickey, C.C., McCarley, R.W., Voglmaier, M.M., ve ark., 1999. Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe gray matter. Biol. Psychiatry 45, 1393-1402.
116. Doran, M., Hajnal, J.V., Van Bruggen, N., ve ark., 1990. Normal and abnormal white matter tracts shown by MR imaging using directional diffusion weighted sequences. J. Comput. Assist. Tomogr. 14, 865-873.
117. Douek, P., Turner, R., Pekar, J., ve ark., 1991. MR color mapping of myelin fiber orientation. J. Comput. Assist. Tomogr. 15, 923-929.
118. Downhill Jr, J.E., Buchbaum, M.S., Wei, T., ve ark., 2000. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. Schizophr. Res. 42, 193-208.
119. Drevets, W.C., Videen, T., Price, J.L., ve ark., 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. J. Neurosci. 12, 3628-3641.
120. Dunlap, C., 1924. Dementia praecox: Some preliminary observations on brains from carefully selected cases, and a consideration of certain sources of error. Am. J. Psychiatry 80, 403-421.
121. Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselnik JR. Clinical Magnetic Resonance Imaging. Second edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
122. Egan, M.F., Duncan, C.C., Suddath, R.L., ve ark., 1994. Eventrelated potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. Schizophr. Res. 11, 259-271.
123. Eidelberg, D., Galaburda, A.M. 1984. Inferiorparietal lobule: divergent arcitectonic asymmetries in the human brain. Arch. Neurol. 41, 843-852.
124. Elkashef, A.M., Buchanan, R.W., Gellad, F., ve ark., 1994. Basal ganglia pathology in schizophrenia and tardive dyskinesia: an MRI quantitative study. Am. J. Psychiatry 151, 752-755.
125. Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., ve ark., 1998. Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat. Med. 11, 1313-1317.
126. Evans, A., Marret, S., Torrescorzo, J., ve ark., 1991. MRI-PET correlation in three dimensions using a volume-of interest (VOI) atlas. J. Cerebral Blood Flow Metab. 11, A69-A78.
127. Falkai, P., Bogerts, B., 1986. Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci. 236, 154-161.
128. Falkai, P., Bogerts, B., Rozumek, M., 1988. Limbic pathology in schizophrenia: The regino morphometric study. Biol. Psychiatry 24, 515-521.
129. Feinberg, I., 1982. Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?. J. Psychiatr. Res. 17, 319-334.
130. Flaum, M., Andreasen, N.C., Swayze, V.W., ve ark., 1994. I.Q. and brain size in schizophrenia. Psychiatr. Res. 53, 243-257.
131. Flaum, M., Swayze II, V.W., O'Leary, D.S., ve ark., 1995. Effects of diagnosis, leterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 152, 704-714.
132. Foong J, Symms MR, Barker GJ, ve ark. Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. Brain 2001;124:882-892.

133. Foong, J., Maier, M., Barker, G.J., ve ark., 2000a. In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetisation transfer imaging. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 68, 70-74.
134. Foong, J., Maier, M., Clark, C.A., ve ark., 2000b. Neuropathological abnormalites of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 68, 242-244.
135. Frackowiak, R.S., 1994. Functional mapping of verbal memory and language. Trends Neurosci. 17,109-115.
136. Frangou, S., Sharma, T., Sigmudsson, T., ve ark., 1997. The Maudsley Family Study. 4. Normal planum temporale asymmetry in familial schizophrenia. A volumetric MRI study. Br. J. Psychiatry 170, 328-333.
137. Frazier, J.A., Alaghband-Rad, J., Jacobsen, L., ve ark., 1997. Pubertal development and onset of psychosis in childhood onset of schizophrenia. Psychiatr. Res. 70, 1-7.
138. Frazier, J.A., Giedd, J.N., Hamburger, S.D., et el., 1996. Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 53, 617-624.
139. Frederikse, M., Lu, A., Aylward, E., ve ark., 2000. Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 157, 422-427.
140. Friedman, L., Findling, R.L., Kenny, J.T., ve ark., 1999. An. MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to heathy control subjects [published erratum appears in Biol. Psychiatry 1999 Aug 15; 46(4): Following 584]. Biol. Psychiatry 46, 78-88.
141. Frumin, M., Golland, P., McCarley, R.W., ve ark., 1998. Shape differences in the corpus callosum in first episode schizophrenia and affective disorder. 37th Annual Meetting of the American Colloge of Neuropsychopharmacology. December, Puerto Rico.
142. Fukuzako, H., Fukazako, T., Hashiguchi, T., ve ark., 1996a. Reduction in hippocampal formation volume is caused mainly by its shortening in chronic schizophrenia: assessment by MRI. Biol. Psychiatry 39, 938-945.
143. Fukuzako, H., Yamada, K., Kodama, S., ve ark., 1997. Hippocampal volume asymmetry and age at illness onset in males with schizophrenia. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 247,248-251.
144. Fukuzako, T., Fukuzako, H., Kodama, S., ve ark., 1996b. Cavum septum pellucidum in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. Psychiatry Clin. Neurosci. 50,125-128.
145. Fuster, J.M., 1989. The Prefrontal Cortex. Raven Press, New York. Galaburda, A., Geschwind, N. 1980. The human language areas and cerebral asymmmetries. Rev. Med. Suisse Romande 100, 119-128.
146. Galaburda, A.M., Corsiglia, J., Rosen, G.D., ve ark., 1987. Planum temporale asymmetry, reappraisal since Geschwind and Levitsky. Neuropsychologia 25, 853.
147. Galaburda, A.M., Sanides, F., 1980. Cytoarchitectonic organizationof the human auditory cortex. J. Comp. Neurol. 190, 597-610.
148. Galaburda, A.M., Sanides, F., Geschwind, N., 1978. Human brain: cytoarchitectonic left-right asymmetries in the temporal speech region. Arch. Neurol. 35, 812-817.
149. Galderisi, S., Mucci, A., Mignone, M.L., ve ark., 1999. Hemispheric asymmetry and psychopathological dimensions in drug-free patients with schizophrenia. Int. J. Psychophysiol. 34, 293-301.
150. Galderisi, S., Vita, A., Rossi, A., ve ark., 2000. Qualitative MRI findings in patients with schizophrenia: a controlled study. Psychiatry Res. 98, 117-126.

151. Gaser, C., Volz, H.P., Kiebel, S., ve ark., 1999. Detecting structural cahnages in whole brain based on nonlinear deformations-application to schizophrenia research. Neuroimage 10, 107-113.
152. Gee, J.C., Reivich, M., Bajcsy, R., 1993. Elestically deforming 3D atlas to match anatomical brain images. J. Computer-Assisted Tomog. 17, 225-236.
153. Geschwind, N., Galaburda A.M., 1985. Cerebral laterization: Biological mechanisms, associations and pathology: I. A hypothesis and program for research. Arch. Neurol. 42, 428-459.
154. Geschwind, N., Levitsky, W., 1968. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. Science 161,186-187.
155. Glass, G., McGraw, B., Smith, M., 1981. Mentaanalysis in Social Research. Sage Publications, Newbury Park, CA.
156. Gloor, P., 1986. The role of the limbic system in perception, memory, and affect. In: Livngston, B.D.K. (Ed.). The Limbic System. RavenPress, New York.
157. Goldberg, T.E., Torrey, E.F., Berman, K.F., ve ark., 1994. Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. Psychiatry Res. 55, 51-61.
158. Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., Berman, K.F., ve ark., 1987. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of the Winconsin Card Sorting Test [see comments]. Arch. Gen. Psychiatry 44, 1008-1014.
159. Goldman-Rakic, P.S., Selemon, L.D., 1997. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. Schizophr. Bull. 23,437-458.
160. Goldman-Rakic, P.S., Selemon, L.D., Schwartz, M.L., 1984. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. Neuroscience 12, 719-743.
161. Goldstein, J.M., Goodman, J.M., Seidman, L.J., ve ark., 1999. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. Arch. Gen. Psychiatry 56, 537-547.
162. Golland, P., Grimson, W.E., 2000. Fixed topology skeletons. Computer Vision and Pattern Recognition: IEEE Computer Society, 10-17.
163. Golland, P., Grimson, W.E., Kikinis, R., 1999. Statistical shape analyses using fixed topology skeletons corpus callosum study. In: Kuba, A., Smal, M., Todd-Polropek, A. (Eds.). Sixteenth Internatıonal Conference on Information Processing and Medical Imaging. Springer-Verlag, Visegrad, Hungary, pp. 382-387.
164. Golomb, J., de Leon, M.J., Kluger, A., ve ark., 1993. Hippocampal atrophy in normal aging: an association with recent memory impairment. Arch. Neurol. 50, 967-973.
165. Gotzsche, P.C., 2000. Why we need a broad perspective on metaanalysis: it may be crucially important for patients. BMJ 321,585-586.
166. Gray L, Mac Fall J. Overview of diffusion imaging. MRI Clin North Am 1998;6(1):125-138.
167. Grunze, H.C., Rainnie, D.G., Hasselmo, M.E., ve ark., 1996. NMDA dependent modulation of cal local circuit inhibition. J. Neurosci. 16,2034-2043.
168. Gruzelier, J.H., 1991. Hemispheric imbalance: syndromes of schizophrenia, premorbid personality and neurodevelopmental influence. In: Steinhauer, S.R., Gruzelier, J.H., Zubin, J. (Eds.). Handbook of Schizophrenia: Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing, vol. 5. Elsevier, New York, NY, pp. 599-650.

169. Guenther, W., Moser, E., Petsch, R., ve ark., 1989. Pathological cerebral blood blow and corpus callosum abnormalities in schizophrenia: Relations to EEG mapping and PET data. Psychiatry Res. 29, 453-455.
170. Guerguerian, R., Lewine, R.R., 1998. Brain torque and sex differences in schizophrenia. Schizophr. Res. 30, 175-181.
171. Gunther, W., Petsch, R., Steinberg, R., ve ark., 1991. Brain dysfunction during motor activation and corpus callosum alterations in schizophrenia measured by cerebral blood flow and magnetic resonance imaging. Biol. Psychiatry 29, 535-555.
172. Gur, R.E., Cowell, P., Turetsky, B.I., et, al., 1998b. A followup magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. Arch. Gen. Psychiatry 55, 145-152.
173. Gur, R.E., Cowell, P.E., Latshaw, A., ve ark., 2000b. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 57, 761-768.
174. Gur, R.E., Maany, V., Mozley, P.D., et. Al., 1998a. Subcortical MRI volumes in neurolepticnaive and treated patients with schizophrenia [see comments]. Am. J. Psychiatry 155, 1711-1717.
175. Gur, R.E., Mozley, P.D., Shtasel, D.L., ve ark., 1994. Clinical subtypes of schizophrenia: Differences in brain and CSF volume [see comments]. Am. J. Psychiatry 151,343-350.
176. Gur, R.E., Pearlson, G.D., 1993. Neuroimaging in schizophrenia research. Schizophr. Bull. 19, 337- 353.
177. Gur, R.E., Turetsky, B.I., Bilker, W.B., ve ark., 1999. Reduced gray matter volume in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 56, 905-911.
178. Gur, R.E., Turetsky, B.I., Cowell, P.E., ve ark., 2000a. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 57, 769-775.
179. Gurvits, T.V., Shenton, M.E., Hokama, H., et. Al., 1996. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related post-traumatic stress disorder. Biol. Psychiatry 40, 1091-1099.
180. Haglund, M.M., Ojemann, G.A., Hochman, D.W., 1992. Optical imaging of epileptiform and functional activity in human cerebral cortex. Nature 358, 668-671.
181. Hajek, M., Huonker, R., Boehle, C., ve ark., 1997. Abnormalities of auditory evoked magtnetic fields and structural changes in the left hemisphere of male schizophrenicsa magnetoencephalo graphicmagnetic resonance imaging study. Biol. Psychiatry 42, 609-616.
182. Hajnal, J.V., Doran, M., Hall, A.S., ve ark., 1991. MR imaging of anisotropically restricted diffusion of water in the nervous system: Technical, anatomic, and pathologic considerations. J. Comput. Assist. Tomogr. 15, 1-18.
183. Haller, J.W., Banerjee, A., Christensen, G.E., ve ark., 1997. Threedimensional transformation of a neuroanatomic atlas Radiology. 202, 504-510.
184. Harrison, P.J., 1999. The neuropathology of schizophrenia: A critical review of the data and their interpretation. Brain 122, 593-624.
185. Harvey, I., Ron, M.A., Du Boulay, G., ve ark., 1993. Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. Psychol. Med. 23, 591-604.
186. Haug, J., 1962. Pneumoencephalographic studies in mental disease. Acta Psychiatr. Neurol. 165, 11-104.
187. Hauser, P., Dauphinais, I.D., Berrettini, W., ve ark., 1989. Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. Biol. Psychiatry 26. 659-668.

188. Havermans, R., Honig, A., Vuurman, E.F., ve ark., 1999. A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. Schizophr. Res. 38, 151-158.
189. Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., Byne, W., ve ark., 1999. Threedimensional analysis with MRI and pet of the size, shape, and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. Am. J. Psychiatry 156, 1190-1199.
190. Hecker, E., 1871. Die hebephrenic. Arch. Patholiche Anat. Und fur Physiol. Klinische Medicin. 52, 394-429.
191. Heckers, S., 1997. Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. Schizophr. Bull. 23,(3), 403-421.
192. Heckers, S., Heinsen, H., Heinsen, Y., ve ark., 1991. Cortex, white matter, and basal ganglia in schizophrenia: a volumetric postmortem study. Biol. Psychiatry 29, 556-566.
193. Henn, F.A., Braus, D.F., 1999. Structural neuroimaging in schizophrenia. An integrative view of neromorhology. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 249, 48-56.
194. Heyman, I., Murray, R.M., 1992. Schizophrenia and neurodevelopment. J.R. Coll. Physicians Lond. 26, 143-146.
195. Hier, D., LeMay, M., Rosenberger, P., 1978. Autism-association with reversed cerebral asymmetry. Neurology 28, 348-349.
196. Hier, D., LeMay, M., Rosenberger, P.B., 1979. Autism and unfavorable left-right asymmetries of the brain. J.Autism Dev. Disord. 9, 153-159.
197. Hirayasu, Y., McCarley, R.W., Salisbury, D.F., ve ark., 2000. Planum temporale and Hesch gyrus volume reduction in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study of first-episode patients. Arch. Gen. Psychiatry 57, 692-699.
198. Hirayasu, Y., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., ve ark., 1998. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with firstepisode schizophrenia compared with psychotic patients with firstepisode affective disorder and normal subjects. Am. J. Psychiatry 155, 1384-1391.
199. Hirayasu, Y., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., ve ark., 1999. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. Am. J. Psychiatry 156, 1091-1093.
200. Hoff, A.L., Neal, C., Kushner, M., ve ark., 1994. Gender differences in corpus callosum size in first-episode schizophrenics. Biol. Psychiatry 35, 913-919.
201. Hoff, A.L., Riordan, H., O'Donnell, D., ve ark., 1992. Anomalous lateral sulcus asymmetry and cognitive function in first-episode schizophrenia [published erratum appears in Schizophr. Bull. 1994; 20(2): 248]. Schizophr. Bull. 18, 257-272.
202. Hokama, H., Shenton, M.E., Nestor, P.G., ve ark., 1995. Caudate, putamen, and globus palidus volume in schizophrenia:a quantitative MRI study. Psychiatry Res. 61, 209-229.
203. Holinger, D.P., Shenton, M.E., Wible, C.G., ve ark., 1999. Superior temporal gyrus volume abnormalities and thought disorder in left-handed schizophrenic men. Am. J. Psychiatry 156, 1730-1735.
204. Honer, W.G., Bassett, A.S., Smith, G.N., ve ark., 1994. Temporal lobe abnormalites in multigenerational familieswith schizophrenia. Biol. Psychiatry 36, 737-743.
205. Howard, D., Patterson, K., Wise, R., ve ark., 1992. The cortıcal localization of the lexicons: positron emission tomography evidence. Brain 115, 1769-1782.
206. Hunter, J., Schmidt, F., 1990. Methods of Metaanaşysis. Sage Publications, Newbury Park, CA.
207. Iosifescu, D.V., Shenton, M.E., Warfield, S.K., ve ark., 1997. An automated registration algorithm for measuring MRI subcortical brain structures. Neuroimage 6, 13-25.

208. Jacobi, W., Winkler, H., 1928. Encephalographische studien an schizophrenen. Arch. Psychiatrie 84, 208-226.
209. Jacobsen, L.K., Giedd, J.N., Castellanos, F.X., ve ark., 1998. Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. Am. J. Psychiatry 155,678-685.
210. Jacobsen, L.K., Giedd, J.N., Rajapakse, J.C., ve ark., 1997. Quantitative magnetic resonance imaging of the corpus callosum in childhood onset schizophrenia. Psychiatry Res. 68,77-86.
211. Jacobsen, L.K., Giedd, J.N., Vaituzis, A.C., 1996. Temporal lobe morphology in childhoodonset schizophrenia [published erratum appears in Am. J. Psychiatry 1996 jun; 153(6):851]. Am. J. Psychiatry 153, 355-361.
212. Jakob, H., Beckmann, H., 1986. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. J. Neural. Transm. 65,303-326.
213. Jakob, H., Beckmann, H., 1989. Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics. J. R. Soc. Med. 82,466-469.
214. James, A.C., Crow, T.J., Renowden, S., ve ark., 1999. Is the course of brain development in schizophrenia deleyed? Evidence from onsets in adolescence. Schizophr. Res. 40,1-10.
215. Jernigan, T.L., Zisook, S., Heaton, R.K., ve ark., 1991. Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 48, 881-890.
216. Jeste, D.V. Lohr, J.B., 1989. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. Arch. Gen. Psychiatry 46,1019-1024.
217. Jeste, D.V., McAdams, L.A., Palmer, B.W., ve ark., 1990. Relationship of neuropsychological and MRI measures to age of onset of schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 98,156-164.
218. Johnstone, E.C., Crow, T.J., Frith, C.D., ve ark., 1976.Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet 2,924-926.
219. Johnstone, E.C., Owens, D.G., Crow, T.J., ve ark., 1989. Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 52,736-741.
220. Jones, E.G., 1985. The Thalamus. Plenum Press, New York, NY. Septum pellucidum in schizophrenia, affective disorder and healthy controls: A magnetic resonance imaging study. Psychol. Med. 23, 319-322.
221. Kahlbaum, K., 1874. Die Katatonie oder der Spannungsirresein. Hirshwald, Berlin.
222. Kawasaki, Y., Maeda, Y., Higashima, M., ve ark., 1997. Reduced auditory P300 amplitude, medial temporal volume reduction and psychopathology in schizophrenia. Schizophr. Res. 26, 107-115.
223. Kawasaki, Y., Maeda, Y., Urata, K., ve ark., 1993. A quantitative magnetic resonance imaging study of patients with schizophrenia. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 242,268-272.
224. Kay, S.R., Opler, L.A., Fizbein, A., 1986. Positive and Negative Syndrome Scale. Multi-Health Systems, Inc, North Tonawanda, New York.
225. Kegeles, L.S., Shungu, D.C., Anjilvel, S., ve ark., 2000. Hipocampal pathology in schizophrenia: magnetic resonance imaging and spectroscopy studies. Psychiatry Res. 98,163-175.
226. Kelsoe Jr, J.R., Cadet, J.L., Pickar, D., ve ark., 1988. Quantitative neuroanatomy in schizophrenia: A controlled magnetic resonance imaging study. Arch. Gen. Psychiatry 45, 533-541.

227. Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., ve ark., 1993. The Roscommon family study, I: methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. Arch. Gen. Psychiatry 50, 527-540.
228. Keshavan, M.S., Bagwell, W.W., Haas, G.L., ve ark., 1994. Changes in caudate volume with neuroleptic treatment [letter]. Lancet 344, 1434.
229. Keshavan, M.S., Bagwell, W.W., Haas, G.L., ve ark., 1995. Does caudate volume increase during follow up in first-episode psychosis?. Schizophr. Res. 15,87.
230. Keshavan, M.S., Haas, G.L., Kahn, C.E., ve ark., 1998b. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible?. J. Psychiatr. Res. 32, 161-167.
231. Keshavan, M.S., Rosenberg, D., Sweeney, J.A., ve ark., 1998a. Decreased caudate volume in neurolepticnaive psychotic patients. Am. J. Psychiatry 155,774-778.
232. Keshavan, M.S., Rosenberg, D., Sweeney, J.A., ve ark., 1998a. Decreased caudate volume in neurolepticnaive psychotic patients. Am. J. Psychiatry 155, 774-778.
233. Kety, S.S., 1959. Biochemical theories of schizophrenia. Science 129,1528-1532.
234. Kikinis, R., Shenton, M.E., Gerig, G., ve ark., 1994. Temporal lobe sulcogyral pattern anomalies in schizophrenia: an in vivo MR three- dimensional surface rendering study. Neurosci. Lett. 182, 7-12.
235. Kikinis, R., Shenton, M.E., losifescu, D.V., ve ark., 1996. A digital brain atlas for planning, model driven segmentation, and teaching. IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics 2, 232-241.
236. Kleinschmidt, A., Falkai, P., Huang, Y., ve ark., 1994. In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia. Schizophr. Res. 12,9-18.
237. Kollias SS, Golay X, Boesiger P, Valavanis A. Dynamic characteristics of oxygenation-sensitive MRI signal in different temporal protocols for imaging human brain activity. Neuroradiol. 2000; 42:591-601.
238. Komuro, H., Rakic, P., 1993. Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. Science 260, 95-97.
239. Komuro, H., Rakic, P., 1998. Orchestration of neural migration by activity of ion channels neurotransmitter receptors, and intracellular Ca2+ fluctuations. J. Neurobiol. 37, 110-130.
240. Kovelman, J.A., Scheibel, A.B., 1984. A neurohistological correlate of schizophrenia. Biol. Psychiatry 19, 1601-1621.
241. Kraepelin, E., 1919-1971. Dementia Praecox. Churchill Livingston Inc. New York.
242. Kretschmer, E., 1925. Physique and Character. Harcourt Brace Jovanovich Publishers, New York.
243. Krings T, Erberich SG, Roessler F, ve ark. MR blood oxygenation level-dependent signal differences in parenchymal and large draining vessels: Implications for functional MR imaging. AJNR 1999; 20:1907-1914.
244. Krishnan K., McDonald, W.M., Escalona, P.R., ve ark., 1992ç Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression: preliminary observations. Arch. Gen. Psychiatry 49, 553-557.
245. Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, ve ark. Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: Magnetic resonance diffusion tensor imaging study. Biol Psychiatry 2003;54:1171-1180.
246. Kulynych, J.J., Luevano, L.F., Jones, D.W., ve ark., 1997. Cortical abnormality in schizophrenia: an in vivo application of the gyrification index. Biol. Psychiatry 41, 995-999.

247. Kulynych, J.J., Vladar, K., Fantie, B.D., ve ark., 1995. Normal asymmetry of the planum temporale in patients with schizophrenia. Three-dimensional cortical morphometry with MRI. Br. J. Psychiatry 166, 742-749.
248. Kulynych, J.J., Vladar, K., Jones, D.W., ve ark., 1996. Superior temporal gyrus volume in schizoprenia: a study using MRI morhometry assisted by surface rendering. Am. J. Psychiatry 153, 50-56.
249. Kwon, J.S., McCarley, R.W., Hirayasu, Y., ve ark., 1999. Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 56, 142-148.
250. Kwon, J.S., Shenton, M.E., Hirayasu, Y., ve ark., 1998. MRI study of cavum septi pellucidi in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. Am. J. Psychiatry 155, 509-515.
251. Lauriello, J., Hoff, A., Wieneke, M.H., ve ark., 1997. Similar extent of brain dysmorphology in severely ill women and men with schizophrenia. Am. J. Psychiatry 154, 819-825.
252. Lawrie, S.M., Abukmeil, S.S., 1998. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies [see comment]. Br. J. Psychiatry 172, 110-120.
253. Lawrie, S.M.,Whalley, H., Kestelman, J.N., ve ark., 1999. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia [see comments]. Lancet 353, 30-33.
254. Le Bilhan, D., 1995. Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging. Raven Press, New York.
255. Le Bilhan, D., Breton, E., Lallemand, D., 1986. MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorder. Radiology 161, 401-407.
256. Lee CC, Ward HA, Sharbrough FW, ve ark. Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. AJNR 1999; 20:1511-1519.
257. LeMay, M., 1986. Leftright temporal region asymmetry in infants and children [letter]. AJNR Am. J. Neuroradiol. 7, 974.
258. LeMay, M., Kidd, D.K., 1978. Asymmmetry of cerebral hemispheres on computed tomograms. J. Comput. Assist. Tomogr. 2, 471-476.
259. Leonard, C.M., Kuldau, J.M., Breier, J.I., ve ark., 1999. Cumulative effect of anatomical risk factors for schizophrenia: an MRI study. Biol. Psychiatry 46, 374-382.
260. Levitan, C., Ward, P.B., Catts, S.V., 1999. Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. Biol. Psychiatry 46, 955-962.
261. Levitt, J.J., McCarley, R.W., Ciszewski, A.A., ve ark., 2000. Caudate and ventricular volume in neuroleptic-naive schizotypal personality disorder. [Abstract]. American Psychiatry Association New Research Abstracts.140.
262. Levitt, J.J., McCarley, R.W., Nestor, P.G., ve ark., 1999. Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. Am. J. Psychiatry 156, 1105-1107.
263. Levitt, J.J., Shenton, M.E., McCarley, R.W., ve ark., 1994. Premorbid adjustment in schizophrenia: Implications for psychosocial and ventricular pathology. Schizophr. Res. 12, 159-168.
264. Lewine, R.R., Gulley, L.R., Risch, S.C., ve ark., 1990. Sexual dimorphism, brain morhology, and schizophrenia. Schizophr. Bull. 16, 195-203.

265. Lewine, R.R., Hudgins, P., Brown, F., ve ark., 1995. Differences in qualitative brain morphology findings in schizophrenia, major depression, bipolar disorder, and normal volunteers. Schizophr. Res. 15, 253-259.
266. Lewis, S.W., Mezey, G.C., 1985. Clinical correlates of septum pellucidim cavities: an unusual association with psychosis. Psychol. Med. 15, 43-54.
267. Lieberman, J., Bogerts, B., Degreef, G., ve ark., 1992. Qualitative assessment of brain morphology in acute and chronic schizophrenia. Am. J. Psychiatry 149. 784-794.
268. Lieberman, J.A., Alvir, J.M., Koreen, A., ve ark., 1996. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 14, 135-215.
269. Lierberman, J.A., Jody, D., Alvir, J.M., ve ark., 1993. Brain morphology, dopamine, and eyetracking abnormalities in first episode schizophrenia. Prevalence and clinical correlates. Arch. Gen. Psychiatry 50, 357-368.
270. Lim, K.O., Hedehus, M., Moseley, M., ve ark., 1999. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. Arch. Gen. Psychiatry 56, 367-374.
271. Lim, K.O., Tew, W., Kushner, M., ve ark., 1996. Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. Am. J. Psychiatry 153, 1548-1553.
272. Lipska, B., Al-Amin, H.A., Weinberger, D.R., 1998. Excitotoxic lesions of the rat medial prefrontal cortex: effects on abnormal behaviors associated with neonatal hippocampal damage. Neuropsychopharmacology 19, 451-464.
273. Lipska, B., Jaskiw, G., Weinberger, D.R., 1993. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neotanal excitotoxic hippocampal damage: A potential animal model of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 9, 67-75.
274. Lipska, B., Swerdlow, N., Geyer, M., ve ark., 1995. Neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats causes post-pubertal changes in prepulse inhibition of startle and its disruption by apomorphine. Psycopharmacology 122, 35-43.
275. Loevner LA, Grossman RI, Cohen JA, Lexa FJ, Kessler D, Kolson DL. Microscopic disease in normal appearing white mater on conventional MR images in patients with multiple sclerosis: assesment with magnetization transfer measurements. Radiology 1995; 196:511-515
276. MacLean, P.D., 1952. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 4, 407-418.
277. Magnotta, V.A., Gold, S., Andreasen, N.C., ve ark., 2000. Visualization of subthalamic nuclei with cortex attenuated inversion recovery MR imaging. Neuroimage 11, 341-346.
278. Magnotta, V.A., Gold, S., Andreasen, N.C., ve ark., 2000. Visualization of subthalamic nuclei with cortex attenuated inversion recovery MR imaging. Neuroimage 11, 341-346.
279. Magnotta, V.A., Heckel, D., Andreasen, N.C., ve ark., 1999. Measurement of brain structures with artificial neural networks: two and three-dimensional applications. Radiology 211, 781-790.
280. Maher, B.A., Manschreck, T.C., Woods, B.T., ve ark., 1995. Frontal brain volume and context effects in short-term recall in schizophrenia. Biol. Psychiatry 37, 144-150.
281. Maher, B.A., Manschreck, T.C., Yurgelun-Todd, D.A., ve ark., 1998. Hemispheric asymmetry of frontal and temporal gray matter and age of onset in schizophrenia. Biol. Psychiatry 44, 413-417.
282. Maier, S.E., Gudbjarrtsson, H., Patz, S., ve ark., 1998. Line scan diffusion imaging: characterization in healthy subjects and stroke patients. Am. J. Roentgenol. 171, 85-93.

283. Marsh, L., Harris, D., Lim. K.O., ve ark., 1997. Structural magnetic resonance imaging abnormalities in men with severe chronic schizophrenia and an early age at clinical onset. Arch. Gen. Psychiatry 54, 1104-1112.
284. Marsh, L., Lim. K.O., Hoff, A.L., ve ark., 1999. Severity of schizophrenia and magnetic resonance imaging abnormalities: a comparison of State and Veterans hospital patients. Biol. Psychiatry 45, 49-61.
285. Marsh, L., Suddath, R.L., Higgins, N., ve ark., 1994. Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. Schizophr. Res. 11, 225-238.
286. Mathalon, D.H., Sullivan, E.V., Rawles, J.M., ve ark., 1993. Correction for head size in brainimaging measurements [see comments] [published erratum appears in Psychiatry Res, 1994 sep; 55(3): 179]. Psychiatry Res. 50, 121-139.
287. Mathew, R.J., Partain, C.L., 1985a. Midsagittal sections of the cerebellar vermis and fourt ventricle obtained with magnetic resonance imaging of schizophrenic patients. Am. J. Psychiatry 142, 970-971.
288. Mathew, R.J., Partain, C.L., Prakash, R., ve ark., 1985b. A study of the septum pellucidum and corpus callosum in schizophrenia with MR imaging. Acta Psychiatr. Scand. 72, 414-421.
289. Mayberg, H.S., 1993. Neuroimaging studies of depression in neurologic disease. In: Starkstein, S.E., Robinson, R.G. (Eds.) Depression in Neurological Disease. Johns Hopkins University Press, pp. 186-216.
290. McCarley, R.W., Faux, S.F., Shenton, M.E., ve ark., 1991. Eventrelated potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. Schizophr. Res. 4, 209-231.
291. McCarley, R.W., Hsiao, J.K., Freedman, R., ve ark., 1996. Neuroimaging and the cognitive neuroscience of schizophrenia. Schizophr. Bull. 22, 703-725.
292. McCarley, R.W., Niznikiewicz, M.A., Salisbury, D.F., ve ark., 1999a. Cognitive dysfunction in schizophrenia: unifying basic research and clinical aspects. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 249, 69-82.
293. McCarley, R.W., Shenton, M.E., O'Donnell, B.F., ve ark., 1993. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 50, 190-197.
294. McCarley, R.W., Wible, C.G., Frumin, M., ve ark., 1999b. MRI anatomy of schizophrenia. Biol. Psychiatry 45, 1099-1119.
295. McEwen, B.S., Magarinos, A.M., 1997. Stress effects on morphology and function of the hippocampus. Ann. N.Y. Acad. Sci. 821, 271-284.
296. McNeil, T.F., CantorGraae, E., Weinberger, D.R., 2000. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. Am. J. Psychiatry 157, 203-212.
297. Mednick, S.A., McNeil, T.F., 1968. Current methodology in research on the etiology of schizophrenia: Serious difficulties which suggest the use of the high-risk-group method. Psychol. Bull. 70, 681-693.
298. Meehl, P.E., 1962. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. Am. Psychologist 17, 827-838.
299. Meisenzahl, E.M., Frodl, T., Greiner, J., ve ark., 1999. Corpus callosum size in schizophrenia-a magnetic resonance imaging analysis. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 249, 305-312.
300. Meisenzahl, E.M., Frodl, T., Zetzsche, T., ve ark., 2000. Adhesio interthalamica in male patients

301. Menon, R.R., Barta, P.E., Aylward, E.H., ve ark., 1995. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. Schizophr. Res. 16, 127-135.
302. Mesulam, M-M., 1990. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. Ann. Neurol. 28, 597-613. with schizophrenia. Am. J. Psychiatry 157, 823-825
303. Mesulam, M-M., 1998. From sensation to cognition. Brain 121, 1013-1052.
304. Middleton, F.A., Strick, P.L., 2000. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. Brain Research Reviews 31, 236-250.
305. Mion, C,C., Andreasen, N.C., Arndt, S., ve ark., 1991. MRI abnormalities in tardive dyskinesia. Psychiatry Res. 40, 157-166.
306. Mizoguchi, K., Kunishita, T., Chui, D.H., ve ark., 1992. Stress induces neuronal death in the hippocampus of castrated rats. Neurosci. Lett. 138, 157-160.
307. Moonen CTW, Bandettini PA. Functional MRI. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1999.
308. Moseley, M.E., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., 1990. Diffusionweighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. Ajnr 11, 423-429.
309. Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? [editorial]. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) 295, 681-682.
310. Naf, M., Kübler, O., Kikinis, R., Shenton, M.E., ve ark., 1996. Characterization and recognition of 3D organ shapes in medical image analysis using skeletonization. IEEE Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis, 139-150.
311. Nair, T.R., Christensen, J.D., Kingsbury, S.J., ve ark., 1997. Progrsesion of cerebroventricular enlargement and the subtyping of schizophrenia. Psychiatry Res. 74, 141-150.
312. Narr, K.L., Thompson, P.M., Sharma, T., ve ark., 2000. Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. Cereb. Cortex 10, 40-49.
313. Nasrallah, H.A., Andreasen, N.C., Coffman, J.A., ve ark., 1986. A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. Biol. Psychiatry 21, 274-282.
314. Nasrallah, H.A., Schwarzkopf, S.B., Olson, S.C., ve ark., 1990. Gender differences in schizophrenia on MRI brain scans. Schizophr. Bull. 16, 205-210.
315. Nasrallah, H.A., Sharma, S., Olson, S.C., 1997. The volume of the entorhinal ortex in schizophrenia: a controlled MRI study. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 21, 1317-1322.
316. Nelson, M.D., Saykin, A.j., Flashman, L.A., ve ark., 1998. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study [see comments]. Arch. Gen. Psychiatry 55, 433-440.
317. Nestor, P.G., Kimble, M.O., O'Donnell, B.F., ve ark., 1997. Aberrant semantic activation in schizophrenia: a neurophysiological study. Am. J. Psychiatry 154, 640-646.
318. Nestor, P.G., Shenton, M.E., McCarley, R.W., ve ark., 1993. Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 150, 1849-1855.
319. Nicolson, R., Rapoport, J.L., 1999. Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. Biol. Psychiatry 46, 1418-1428.
320. Niemann, K., Hammers, A., Coenen, V.A., ve ark., 2000. Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects [in process citation]. Psychiatry Res. 99, 93-110.

321. Niznikiewicz, M., Donnino, R., McCarley, R.W., ve ark., 2000. Abnormalangular gyrus asymmetry in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 157, 428-437.
322. Noga, J.T., Aylward, E., Barta, P.E., ve ark., 1995. Cingulate gyrus in schizophrenic patients and normal volunteers. Psychiatry Res. 61, 201-208.
323. Nopoulos, P., Swayze, V., Andreasen, N.C., 1996. Pattern of brain morphology in patients with schizophrenia and large cavum septi pellucidi. J. Neuropsychiatry Clin. Neyrosci. 8, 147-152.
324. Nopoulos, P., Swayze, V., Flaum, M., ve ark., 1997. Cavum septi pelluci in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging [see comments]. Biol. Psychiatry 41, 1102-1108.
325. Nopoulos, P., Swayze, V., Flaum, M., ve ark., 1998b. Incidence of ectopic gray matter in patients with schizophrenia and healthy control subjects studied with MRI J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 10, 351-353.
326. Nopoulos, P., Torres, I., Flaum, M., ve ark., 1995. Brain morphology in first-episode schizophrenia. Am. J. Psychiatry 152, 1721-1723.
327. Nopoulos, P.C., Ceilley, J.W., Gailis, E.A., ve ark., 1999. An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: Evidence in support of the cognitive dysmetria concept. Biol. Psychiatry 46, 703-711.
328. Nopoulos, P.C., Giedd, J.N.C., ve ark., 1998a. Frequency and severity of enlarged cavum septi pellucidi in childhood-onset schizophrenia. Am. J. Psychiatry 155, 1074-1079.
329. Norris, S.d., Krishnan, K.R., Ahearn, E., 1997. Structural changes in the brain of patients with bipolar affective disorder by MRI: a review of the literature. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 21, 1323-1337.
330. Nuechterlein, K.R., Dawson, M.E., 1984. Informatıon processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. Schizophr. Bull. 10, 160-203.
331. O'Donnell, B.F., Shenton , M.E., McCarley, R.W., ve ark., 1993. The auditory N2 component in schizophrenia: relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abronmalities.Biol. Psychiatry 34, 26-40
332. Ohnuma, T., Kimura, M., Takahashi, T., ve ark., 1997. A magnetic resonance imaging study in first- episode disorganized-type patients with schizophrenia. Psychiatry Clin. Neurosci. 51, 9-15.
333. Olney, J.W., 1989. Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders [see comments]. Biol.Psychiatry 26, 505-525.
334. Olney, J.W., 1990. Excitokoxic amino acids and neuropsychiatric disorders.Ann. Rev. Pharmacol.Toxicology 30, 47-71
335. Olney, J.W., Farber, N.B., 1995. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia [see comments]. Arch. Gen. Psychiatry 52, 998-1007.
336. Pakkenberg, B., 1987. Postmortem study of chronic schizophrenic brains. Br. J. Psychiatry 151, 744-752.
337. Pandya, D.N., Seltzer, B., 1982. Association areas of the cerebral cortex. Trends in Neuroscience 5, 386-394.
338. Pandya, D.N., Van Hoesen, G.W., Mesulam, M.M., 1981. Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey. Exp. Brain Res. 42, 319-330.
339. Park, S., Holzman, P.S., 1992. Schizophrenics show spatial working memory deficits. Arch. Gen. Psychiatry 49, 975-982.

340. Pearlson, G.D., 1997a. Superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia: a selective review. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 21, 1203-1229
341. Pearlson, G.D., Barta, P.A., Schrami, F.V., ve ark., 1991. Brain size in schizophrenia [Letter]. Arch. Gen. Psychiatry 48, 181-182.
342. Pearlson, G.D., Barta, P.E., Powers, R.E., ve ark., 1997b. Ziskind-Somerfeld research award 1996. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. Biol. Psychiatry 41, 1-14.
343. Pearlson, G.D., Marsh, L., 1993. MRI in psychiatry. In: Oldham,J.,B, R., A, T. (Eds). American Psychiatric Association Press Review of Psychiatry. American Psychiatric Association, Washington DC, pp. 347-381.
344. Pearlson, G.D., Marsh, L., 1999. Structural brain imaging in schizophrenia. A selective review. Biol. Psychiatry 46, 627-649.
345. Pearlson, G.D., Petty, R.G., Ross, C.A., ve ark., 1996. Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex? Neuropsychopharmacology 14, 1-7.
346. Peled, S., Gudbjartsson, H., Westin, C.F., ve ark., 1998. Magnetic resonance imaging shows orientation and asymmetry of white matter fiber tracts. Brain Res. 780, 27-33.
347. Penfield, W., Perot, P., 1963. The brain's record of auditory and visual experience: a final summary and discussion. Brain 86, 595-696.
348. Penfield, W., Roberts, L., 1959. Speech and Brain Mechanisms. Princeton University Press, Princeton, NJ.
349. Petitti, D., 1994. Metaanalysis, Decision Analysis, and Cost Effectiveness Analysis. Oxford University Press, New York.
350. Petty, R.G., Barta, P.E., Pearlson, G.D., ve ark., 1995. Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 152, 715-721.
351. Pfefferbaum, A., Lim, K.O., Rosenbloom, M., ve ark., 1990. Brain magnetic resonance imaging: approaches for investigating schizophrenia. Schizophr. Bull. 16, 453-476.
352. Pfefferbaum, A., Sullivan, E.V., Hedehus, M., ve ark., 1999. Brain gray and white matter transverse relaxation time in schizophrenia. Psychiatry Res. 91, 93-100.
353. Pfefferbaum, A., Zipursky, R.B., 1991. Neuroimaging studies of schizophrenia. Schizophr. Res. 4, 193-208.
354. Pinel, P., 1801. Traite medico philosophique sur l'alienation mentale boulamania. Richard Caille et Ravier, Paris.
355. Pizer, S.M., Eberly, D., Fritsch, D.S., ve ark., 1998. Zoom-invariand vision of figural shape: the mathematics of cores. Computer Vision and Image Understanding 69, 55-71.
356. Plum, F., 1972. Prospects for research on schizophrenia. 3. Neurophysiology. Neuropathological findings. Neurosci. Res Program Bull. 10, 384-388.
357. Portas, C.M., Goldstein, J.M., Shenton, M.E., ve ark., 1998. Columetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. Biol. Psychiatry 43, 649-659.
358. Posner, M.I., Early, T.S., Reiman, E., ve ark., 1988. Asymmetries in hemispheric control of attention in schizophrenia [see comments]. Arch. Gen. Psychiatry 45, 814-821.
359. Raine, A., Harrison, G.N., Reynolds, G.P., ve ark., 1990. Structural and function characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. A magnetic resonance imaging and neuropsychological evaluation. Arch. Gen. Psychiatry 47, 1060-1064.
360. Raine, A., Lencz, T., Reynolds, G.P., ve ark., 1992. An evaluation of structural and functional prefrontal deficits in schizophrenia: MRI and neuropsychological measures. Psychiatry Res. 45, 123-137.

361. Rajarethinam, R.P., DeQuardo, J.R., Nalepa, R., ve ark., 2000. Superior temporal gyrus in schizophreia: a volumetric magnetic resonance imaging study. Schizophr. Res. 41, 303-312.
362. Rakic, P., Yakovlev, P.I., 1968. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. J. Comp. Neurol. 132, 45-72.
363. Rapoport, J.L., Giedd, J., Kumra, S., ve ark., 1997. Childhoodonset schizophrenia. Progressive ventrivular change during adolescence [see comments]. Arch. Gen. Psychiatry 54, 897-903.
364. Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Blumenthal, J., ve ark. 1999. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. Arch. Gen. Psychiatry 56, 649-654.
365. Rauch, S.L., Rehshaw, P.F., 1995. Clinical neuroimaging in psychiatry. Harv.Rev.Psychiatry 2, 297-312.
366. Raz, S., Raz, N., 1990. Structural brain abnormalities in the major psychose: a quantitative ve review of the evidence from computerized imaging. Psychological Bulletin 108, 93-108.
367. Razi, K., Greene, K.P., Sakuma, M., ve ark. 1999. Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia [see comments]. Br. J. Psychiatry 174, 512- 519.
368. Reite, M., Sheeder, J., Teale, P., ve ark., 1997. Magnetic source imaging evidence of sex differences in cerebral lateralization in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 54, 433-440.
369. Richert ND, Ostuni JL, Bash CN, Duyn JH, McFarland HF, Frank JA, Serial whole-brain magnetization transfer imaging in patients with relapsing - remitting multiple sclerosis at baseline and during treatment with interferon beta-1b. AJNR 1998; 19:1705-1713
370. Robinson, M.B., Coyle, J.T., 1987. Glutamate and related acidic excitatory neurotransmitters: from basic science to clinical application FASEB Journal, 1, 446-455.
371. Rosenberger, P.B., Hier, D.B., 1980. Cerebral asymmetry and verbal intellectual deficits. Ann. Neurol. 8, 300-304.
372. Rosenthal, R., 1987. Judgement Studies. Design, Analysis, and Meta-analysis. Cambridge University Press, Cambridge, MA.
373. Rosenthal, R., Bigelow, L.B., 1972. Quantitattive brain measurements in chronic schizophrenia. Br. J. Psychiatry 121, 259-264.
374. Rosenthal, R., Rubin, D.B., 1979. Comparing significance levels of in dependent studies. Psychol. Bull. 56, 1163-1168.
375. Rosenthal, R., Rubin, D.B., 1982. Comparing effect sizes of independent studies. Psychol. Bull. 92, 500-504.
376. Rosenthal, R., Rubin, D.B., 1986. Meta-analysis procedures for combining studies with multiple effect sizes. Psychol. Bull. 99, 400-406.
377. Rossi, A., Serio, A., Stratta, P., ve ark., 1994b. Planum temporale asymmetry and thought disorder in schizophrenia. Schizophr. Res. 12, 1-7.
378. Rossi, A., Stratta, P., D'Albenzio, L., ve ark., 1989a. Reduced temporal lobe area in schizophrenia by magnetic resonance imaging: preliminary evidence. Psychiatry Res. 29, 261-263.
379. Rossi, A., Stratta, P., D'Albenzio, L., ve ark., 1990. Reducced temporal lobe areas in schizophrenia: preliminary evidences from a controlled multiplanar magnetic resonance imaging study. Biol. Psychiatry 27, 61-68.

380. Rossi, A., Stratta, P., D'Albenzio, L., ve ark., 1990. Reduced temporal lobe areas in schizophrenia: preliminary evidences from a controlled multiplanar magnetic resonance imaging study. Biol. Psychiatry 27, 61-68.
381. Rossi, A., Stratta, P., ve ark., 1991. Di Michele, V. Temporal lobe structure by magnetic resonance in bipolar affective disorders and schizophrenia. J. Affect. Disord. 21, 19-22.
382. Rossi, A., Stratta, P., ve ark., 1991. Di Michele, V. Temporal lobe structure by magnetic resonance in bipolar affective disorders and schizophrenia. J. Affect. Disord. 21, 19-22.
383. Rossi, A., Stratta, P., Gallucci, M., ve ark., 1988. Standardized magnetic resonance image intensity study in schizophrenia. Psychiatry Res. 25, 223-231.
384. Rossi, A., Stratta, P., Gallucci, M., ve ark., 1989b. Quantification of corpus callosum and ventricles in schizophrenia with nuclear magnetic resonance imaging: a pilot study. Am. J. Psychiatry 146, 99-101.
385. Rossi, A., Stratta, P., Mancini, F., ve ark., 1993. Cerebellar vermal size in schizophrenia: male effect. Biol. Psychiatry 33, 35-47.
386. Rossi, A., Stratta, P., Mancini, F., ve ark., 1994a. Magnetic resonance imaging findings of amygdala-anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. Psychiatry Res. 52, 43-53.
387. Rossi, A., Stratta, P., Mattei, P., ve ark., 1992. Planum temporale in schizophrenia: a magnetic resonance imaging: a pilot study. Am. J. Psychiatry 146, 99-101.
388. Rossi, A.İ Stratta, P., Mattei, P., ve ark., 1992. Planum temporale in schizophrenia: a magnetic resonance study. Schizophr. Res. 7, 19-22.
389. Rovaris M, Iannuci G, Cercignani M, ve ark. Age–related changes in conventional, magnetization transfer, and diffusion-tensor MR imaging findings: Study with whole-brain tissue histogram analysis. Radiology 2003;227:731-738.
390. Rowland, L., Mettler, F., 1949. Cell concentration and laminar thickness of frontal cortex of psychotic patients. J. Comp. Neurol. 90,255.
391. Roy, P.D., Zipursky, R.B., SaintCry, J.A., ve ark., 1998. Temporal horn enlargement is present in schizophrenia and bipolar disorder. Biol. Psychiatry 44, 418-422.
392. Sachdev, P.S., Brodaty, H., 1999. Midsagittal antomy in late onset schizophrenia. Psychol. Med. 29, 963-970.
393. Salibi N, Brown MA. Clinical MR Spectroscopy; First Principles:Wiley-Liss, New York, 1998.
394. Sanfilipo, M., Lafargue, T., Arena, L., ve ark., 2000a. Fine volumetric analysis of the cerebral ventricular system in schizophrenia: further evidence for multifocal mild to moderate enlargement. Schizophr. Bull. 26, 201-216.
395. Sanfilipo, M., Lafargue, T., Rusinek, H., ve ark., 2000b. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. Arch. Gen. Psychiatry 57, 471-480.
396. Saunders, R.C., Kolachana, B.S., Bachevailer, J. ve ark., 1998. Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. Nature 393, 169-171.
397. Scheibel, A,B., Kovelman, J.A., 1979. Dendritic disarray in the hippocampus of paranoid schizophrenia. Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry.
398. Scheibel, A.B., Kovelman, J.A., 1981. Disorientation of the hippocampal pyramidal cell and its processes in the schizophrenic patient. Biol. Psychiatry 16, 101-102.
399. SchellerGilkey, G., Lewine, R.R., 1999. Age at onset and sex differences in corpus callosum area in schizophrenia. Schizophr. Res. 40, 229-235.

400. Schlaepfer, T.E., Harris, G.J., Tien, A.Y., ve ark., 1994. Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 151, 842-848.
401. Schmahmann, J.D., 1996. From movement to thought: Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. Human Brain Mapping 4, 174-198.
402. Schwartz, J.M., Aylward, E., Barta, P.E., ve ark., 1992. Sylvian fissure size in schizophrenia measured with the magnetic resonance imaging rating protocol of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Am. J. Psychiatry 149, 1195-1198.
403. Schwarzkopf, S.B., Olson, S.C., Coffman, J.A., ve ark., 1990. Third and leteral ventricular volumes in schizophrenia: support for progressive enlargement of both structures. Psychopharmacol. Bull. 26, 385-391.
404. Scott, T.F., Price, T.R., George, M.S., ve ark., 1993. Midline cerebral malformations and schizophrenia. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 5, 287-293.
405. Seidman, L.J., 1983. Schizophrenia and brain dysfunction: An integration of recent neurodiagnostic findings. Psychol. Bull. 94, 195-238.
406. Seidman, L.J., Faraone, S.V., Goldstein, J.M., ve ark., 1997. Reduced subcortical brain volumes in nonpsychotic siblings of schizophrenic patients. Am. J. Med. Genetics (Neuropsychiatric Genetics) 74, 507-514.
407. Seidman, L.J., Faraone, S.V., Goldstein, J.M., ve ark., 1999. Thalamic and amygdalahippocampal volume reductions in firstdegree relatives of patients with schizophrenia: an MRIbased morpholometric analysis. Biol. Psychiatry 46, 941-954.
408. Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Makris, N.N., ve ark., 2000. Subcortical brain abnormalities in patients with schizophrenia: an MRI morphpmetric study. Biol. Psychiatry 47(8s), 24s[Abstract].
409. Seidman, L.J., Yurgelun-Todd, D., Kremen, W.S., ve ark., 1994. Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performnce in schizophrenia. Biol. Psychiatry 35, 235-246.
410. Selemon, L.D., Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P.S., 1995. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occiptal area 17. Arch. Gen. Psychiatry 52, 805-818; discussion 819-820.
411. Selemon, L.D., Rajkowska,G., Goldman-Rakic, P.S., 1998. Elavated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method, J. Comp. Neurol. 392, 402-412.
412. Seltzer, B., Pandya, D.N., 1984. Further observations on parietotemporal connections in the rhesus monkey. Exp. Brain Res. 55, 301-312.
413. Shapleske, J., Rossell, S.L., Woodruff, P.W., ve ark., 1999. The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical signifiance. Brain. Res. Brain. Res. Rev. 29, 26-49.
414. Sharma, T., DuBoulay, G., Lewis, S., ve ark., 1997. The Maudsley Family Study I: structural brain changes on magnetic resonance imaging in familial schizophrenia. Prog. Neuro-Psychopharmacol.& Biol. Psychiatry 21, 1297-1315.
415. Shaw, C.M., Alvord Jr, E.C., 1969. Cava septi pellucidi et vergae: Their normal and pathological states. Brain 92, 213-223.
416. Shelton, R.C., Weinberger, D.R., 1986. X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: a review and synthsis. In: Nasrallah, H.A., Weinberger, D.R. (Eds.). Handbook of Schizophrenia: The Neuropathology of Schizophrenia, vol. I. Elsevier Science Publishers, New York, pp. 207-225.

417. Shenton, M., Frumin, M., McCarley, R., ve ark., 2001. Morphometric MRI studies: Findings in schizophrenia. In: Dougherty, D., Rauch, S., Rosen, J., ve ark., (Eds.). Psychiatric Neuroimaging Strategies: Research and Clinical Applications. American Psychiatric Association, Washington, DC (in pres).
418. Shenton, M.E., 1996. Temporal lobe structural abnormalities in schizophrenia: a selective review and presentation of new MR findings. In: Matthysse, D.L.S., Kagan, J., Benes, F.M.(Eds.). Psychopathology: The Evolving Science of Mental Disorders. Cambridge University Press, New York, pp. 51-99.
419. Shenton, M.E., Kikinis, R., Jolesz, F.A., ve ark., 1992. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. N. Engl. J. Med. 327, 604-612.
420. Shenton, M.E., Kikinis, R., McCarley, R.W., ve ark., 1991. Application of automated MRI volumetric measurement techniques to the ventricular system in schizophrenics and normal controls. Schizophr. Res. 5, 103-113.
421. Shenton, M.E., Kikinis, R., McCarley, R.W., ve ark., 1995. Harvard brain atlas: a teaching and visualization tool. IEEE Biomedical Visualization, 10-17.
422. Shenton, M.E., Wible, C.G., McCarley, R.W., 1997. A review of magnetic resonance imaging studies of brain abnormalities in schizophrenia. In: Krishnan, K., Doraiswamy, P. (Eds.). Brain Imaging in Clinical Psychiatry. Marcel Dekker,Inc. New York, pp. 297-380.
423. Shihabuddin, L., Buchsbaum, M.S., Hazlett, E.A., ve ark., 1998. Dorsal striatal size, shape, and metabolic rate in nevermedicated and previously medicated schizophrenics performing a verbal learning task. Arch. Gen. Psychiatry 55, 235-243.
424. Shiori, T., Oshitani, Y., Kato, T., ve ark., 1996. Prevalence of cavum septum pellucidum detected by MRI in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. Psychol. Med. 26, 431-434.
425. Siever, L.J., 1994. Biological factors in schizotypal personality disorders. Acata Psychiatr. Scand. 90(Suppl. 384), 45-50.
426. Smith, R.C., Calderon, M., Ravichandran, G.K., ve ark., 1984. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. Psychiatry Res. 12, 137-147.
427. Soares, J.C., Mann, J.J., 1997. The anatomy of mood disordersreview of structural neuroimaging studies [see comments]. Biol. Psychiatry 41, 86-106.
428. Southard, E.E., 1910. A study of the dementia praecox group in the light of cerrain cases showing anomalies or scleroses in particular brain regions. Am. J. Insanity 67, 119-176.
429. Southard, E.E., 1915. On the toporaphic distribution of cortex lesions and anormalities in dementia praecox with some account of their functional significance. Am. J. Insanity. 71, 603-671.
430. Squire, L.R, Zola-Morgan, S., 1991. The medial temporal lobe memory system. Science 253, 1380-1386.
431. Squire, L.R., 1992. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans [published erratum appears in Psychol. Rev. 1992 jul; 99(3):582]. Psychol. Rev. 99, 195-231.
432. Staal, W.G., ve ark.Pulshoff Pol. H.E., Schnack, H., ve ark., 1998. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. Am. J. Psychiatry 155, 1784-1786.
433. Staal, W.G., Pulshoff Pol, H.E., Schnack, H., ve ark., 2000. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their heality siblings. Am. J. Psychiatry 157, 416-421.

434. Starkman, M.N., Gebarski, S.S., Berent, S., ve ark., 1992. Hippocampal formation volume memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. Biol. Psychiatry 35, 756-765.
435. Stefanis, N., Frangou, S., Yakeley, J., ve ark., 1999. Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. Biol. Psychiatry 46, 697-702.
436. Steffens, D.C., Krishman, K.R., 1998. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. Biol. Psychiatry 43, 705-712.
437. Stevens, J.R., 1973. An anatomy of schizophrenia?. Arch. Gen. Psychiatry 29, 177-189.
438. Stratta, P., Rossi, A., Gallucci, M., ve ark., 1989. Hemispheric asymmetries and schizophrenia: a preliminary magnetic resonance imaging study. Biol. Psychiatry 25, 275-284.
439. Suddath, R.L., Casanova, M.F., Goldberg, T.E., ve ark., 1989. Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. Am. J. Psychiatry 146, 464-472.
440. Suddath, R.L., Christison, G.W., Torrey, E.F., ve ark., 1990. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia [published erratum appears in N. Engl. J. Med. 1990 may 31; 322(22):1616] [see comments] N.Engl. J. Med. 322, 789-794.
441. Sullivan, E.V., Mathalon, D.H., Lim. K.O., ve ark., 1998. Patterns of regional cortical dysmorphology distinguishing schizophrenia and chronic alcoholism. Biol. Psychiatry 43, 118-131.
442. Swayze, V.W., Andreasen, N.C., Alliger, R.J., ve ark., 1992. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study [see comments]. Biol. Psychiatry 31, 221-240.
443. Symnods, L..L, Archibald, S.L., Grant, I., ve ark., 1999. Does an increase in sulcal or ventricular fluid predict where brain tissue is lost?. J. Neuroimaging 9, 201-209.
444. Synder, P.J., Bogerts, B., Wu, H., ve ark., 1998. Absence of the adhesio interthalamica as a marker of early developmental neuropathology in schizophrenia: an MRI and postmortem histologic study. J. Neuroimaging 8, 159-163.
445. Szeszko, P.R., Bilder, R.M., Lenez, T., ve ark., 1999. Investigation of frontal lobe subregions in first-episode schizophrenia. Psychiatry Res. 90, 1-15.
446. Tibbo, P., Nopoulos, P., Arndt, S., ve ark., 1998. Corpus callosum shape and size in male patients with schizophrenia [see comments]. Biol. Psychiatry 44, 405-412.
447. Tiede, U., Bomans, M., Hohne, K.H., ve ark., 1993. A computerized three-dimensional atlas of the human skull and brain. Am. J. Neuroradiology 14, 551-559.
448. Tiihonen, J., Katila, H., Pekkonen, E., ve ark., 1998. Reversal of cerebral asymmetry in schizophrenia measured with magnetoencephalography. Schizophr. Res. 30, 209-219.
449. Torres, I.J., Flashman, L.A., O'Leary, D.S., etal., 1997. Lack of an association between delayed memory and hippocampal and temporal lobe size in patients with schizophrenia and healthy controls. Biol. Psychiatry 42, 1087-1096.
450. Torrey, E.F., Peterson, M.R., 1974. Schizophrenia and the limbic system. Lancet 2, 942-946.
451. Tsai, G., Coyle, J.T., 1995. Ncetylaspartate in neuropsychiatric disorders. Prog. Neurobiol. 46, 531-540.

452. Tune, L., Barta, P., Wong, D., ve ark., 1996. Striatal dopamine D2 receptor quantification and superior temporal gyrus: Volume determination in 14 chronic schizophrenic subjects. Psychiatry Res. 67, 155-158.
453. Turetsky, B.I., Cowell, P.E., Gur, R.C., ve ark., 1995. Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 52, 1061-1070.
454. Turetsky, B.I., Moberg, P.J., Yoursem, D.M., ve ark., 2000. Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. Am. J. Psychiatry 157, 828-830.
455. Uematsu, M., Kaiya, H., 1988. The morphology of the corpus callosum in schizophrenia. An. MRI study. Schizophr. Res. 1, 391-398.
456. Uematsu, M., Kaiya, H., 1989. Midsagittal cortical pathomorphology of schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. Psychiatry Res. 30, 11-20.
457. Uno, H., Tarara, R., Else, J., Suleman, M., ve ark., 1989. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stres in primates. J. Neurosci, 9, 1705-1711.
458. Van Essen, D.C.A., 1997. tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. Nature 385, 313-318.
459. Velakoulis, D., Pantelis, C., McGorry, P.D., ve ark., 1999. Hippocampal volume in firstepisode psychoses and chronic schizophrenia: a high resolution magnetic resonance imaging study [see comments]. Arch. Gen. Psychiatry 56, 133-141.
460. Vita, A., Dieci, M., Giobbio, G.M., ve ark., 1995. Language and thought disorder in schizophrenia: Brain morphological correlates. Schizophr. Res. 15, 243-251.
461. Vogt, B.A., Pandya, D.N., 1987. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. J. Comp. Neurol. 262, 271-289.
462. Vogt, B.A., Pandya, D.N., Rosene, D.L., 1987. Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. J. Comp. Neurol. 262, 256-270.
463. Waldo, M.C., Cawthra, E., Adler, L.E., VE ark., 1994. Auditory sensory gating, hippocampal volume, and caecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings and their siblings. Schizophr. Res. 12, 93-106.
464. Warach, S., Chien, D., Li, W., ve ark., 1992. Fast magnetic resonance diffusionweighted imaging of acute human stroke [published erratum appears in Neurology 1992 Nov; 42(11):2192]. Neuroloogy 42, 1717-1723.
465. Ward, K.E., Friedman, L., Wise, A., Schulz, S.C., 1996. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. Schizophr. Res. 22, 197-213.
466. Wassink, T.H., Andreasen, N.C., Nopoulos, P., ve ark., 1999. Cerebellar in schizophrenia. Biol. Psychiatry 45, 41-48.
467. Watanabe, Y., Gould, E., McEwen, B.S., 1992. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. Brain Res. 588, 341-345.
468. Weight, D.G., Bigler, E.D., 1998. Neuroimaging in psychiatry. Psychiatr. Clin. North Am. 21, 725-759.
469. Weinberger, D.R., 1986. The pathogenesis: a neurodevelopmental theory In: Nasrallah, H.A., Weinberger, D.R. (Eds.). Handbook of schizophrenia: The Neuropathology of Schizophrenia, vol. I. Elsevier Science Publishers, New York, pp. 397-406.
470. Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 44, 660-669.
471. Weinberger, D.R., 1995. From neuropathology to neurodevelopment. Lancet 346, 552-557.
472. Weinberger, D.R., 1996. On the plaubility of “ The Neurodevelopmental Hypothesis” of schizophrenia Neurohopharmacology 14, 1s-11s.

473. Weinberger, D.R., 1999. Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. Biol. Psychiatry 45, 395-402.
474. Weinberger, D.R., Berman, K.F., Suddath, R., ve ark., 1992. Evidence of dysfunction of a prefrontallimbic network in schizophrenia: A magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. Am. J. Psychiatry 149,890-897.
475. Weinberger, D.R., Mattay, V., Callicott, J., etal., 1996. Fmrı applications in schizophrenia research. Neuroimage 4, S118-S126.
476. Wernicke, C., 1874. De aphasische symptomenkomplex. Cohen and Weigart, Breslau.
477. Whitworth, A.B., Honeder, M., Kremser, C., ve ark., 1998. Hippocampal volume reduction in make schizophrenic patients. Schizophr. Res. 31, 73-81.
478. Wible, C.G., Shenton, M.E., Fischer, I.A., ve ark., 1997. Parcellation of the human prefrontal cortex using MRI. Psychiatry Res. 76, 29-40.
479. Wible, C.G., Shenton, M.E., Hokama, H., ve ark., 1995. Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. Arch. Gen. Psychiatry 52, 279-288.
480. Williamson, P., Pelz, D., Merskey, H., ve ark., 1991. Correlation of negative symptoms in schizophrenia with frontal lobe parameters on magnetic resonance imaging. Br. J. Psychiatry 159, 130-134.
481. Williamson, P., Pelz, D., Merskey, H., ve ark., 1992. Frontal, temporal, and striatal proton relaxation times in schizophrenic patients and normal comparison subjects. Am. J. Psychiatry 149, 549-551.
482. Wolkin, A., Rusinek, H., Vaid, G., ve ark., 1998. Structural magnetic resonance image averaging in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 155, 1064-1073.
483. Woodruff, P.W., Pearlson, G.D., Geer, M.J., ve ark., 1993. A computerized magnetic resonance imaging study of corpus callosum morphology in schizophrenia. Psychol. Med. 23, 45-56.
484. Woodruff, P.W., Philips, M.L., Rushe, T., ve ark., 1997a. Corpus callosum size and interhemispheric function in schizophrenia. Schizophr. Res. 23, 189-196.
485. Woodruff, P.W., Wright, I.C., Shuriquie, N., ve ark., 1997b. Structural brain abnormalities in male schizophrenics reflect frontotemporal dissociation. Psychol. Med. 27, 1257-1266.
486. Woods, B.T., Yurgelun-Tood, D., Goldstein, J.M., ve ark., 1996. MRI brain abnormalities in chronic schizophrenia: One process or more?. Biol. Psychiatry 40, 585-596.
487. Wright, I.C., RabeHesketh, S., Woodruff, P.W., ve ark., 2000. Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 157, 16-25.
488. Yeo, R.A., Hodde-Vargas, J., Hendren, R.L., ve ark., 1997. Brain abnormalities in schizophrenia-spectrum children: implications for a neurodevelopmental perspective. Psychiatry Res. 76, 1-13.
489. Young, A.H., Blackwood, D.H., Roxborough, H., ve ark., 1991. A magnetic resonance imaging study of schizophrenia: Brain structure and clinical symptoms. Br. J. Psychiatry 158, 158-164.
490. Yurgelun-Todd, D.A., Renshaw, P.F., 1999. Applications of functional MR imaging to research in psychiatry. Neuroimaging Clin. N. Am. 9, 295-308.
491. Zakzanis, K.K., Heinrichs, R.W., 1999. Schizophrenia and the frontal brain: A quantitative review. J. Int. Neuropsychol. Soc. 5, 556-566.

492. Zipursky, R.B., Lambe, E.K., Kapur, S., ve ark., 1998. Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis [see comments]. Arch. Gen. Psychiatry 55, 540-546.
493. Zipursky, R.B., Lim, K.O., Sullivan, E.V., ve ark., 1992. Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 49, 195-205.
494. Zipursky, R.B., Lim., K.O., Pfefferbaum, A., 1991. Brain size in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 48, 179-180.
495. Zipursky, R.B., Marsh, L., Lim. K.O., ve ark., 1994. Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. Biol. Psychiatry 35, 501-516.
496. Zipursky, R.B., Seman, M.V., Bury, A., ve ark., 1997. Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder. Schizophr. Res. 26, 85-92.
497. Zipursky, R.B., ZhangWong, J., Lambe, E.K., ve ark., 1998. MRI correlates of treatment response in first episode psychosis. Schizophr. Res. 30, 81-90.

Bölüm 30

ŞİZOFRENİDE ELEKTROFİZYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Doç. Dr. Ali Saffet GÖNÜl, Dr. Çağdaş EKER, Dr. Özlem DONAT

Şizofrenide beynin elektriksel aktivitelerini ölçmek amacı ile çok sayıda elektrofizyolojik çalışma yapılmıştır. Bu elektrofizyolojik parametreler paradigmalarına göre bize motor hareket öncesi aktivasyon "hazırlık potansiyelleri", beklenti "Contengent Negative Variation" veya sematik süreçler "N400" hakkında bilgi verebilmektedir. Anlaşılabilirlik ve kitabın genel bütünlüğü açısında bu yazıda üzerinde en fazla çalışılmış sadece 2 potansiyel üzerinde duracağız.

PREPULSE INHIBITION (PPI)

Günlük hayatımızda hemen her an bir uyaran ile karşılaşmaktayız. Bu uyaranların bir kısmı bizim için çok önemli olabilirken, bazıları ise daha az önemli veya tamamen ihmal edilebilir düzeyde olmaktadır. Bizler için önemli olabilecek bazı uyaranların şiddeti diğer uyaranlara göre daha düşük olabilir. Şiddeti düşük uyaranlar üzerine yoğunlaşarak diğer uyaranları kısmen de olsa dışlamamız mümkündür. Bazı durumlarda ise biri diğerine göre daha şiddetli iki uyaran arka arkaya gelebilir. Şiddeti yüksek olan uyaran kendinden önceki daha hafif uyaranı gölgelemesi durumunda önemli olabilecek hafif şiddetli uyaranı algılamamız mümkün olmayacaktır. Şiddetli uyaran genellikle bir irkilme refleksine yol açar ki bu durumda zayıf uyaranın algılanması daha da azalır veya ortadan kalkar. Bu nedenle zayıf uyaranın arkadan gelen şiddetli uyaranı baskılaması gerekmektedir. Normal bir fizyolojik süreç olan "Prepulse Inhibition" (PPI) daha zayıf bir uyaranın kendisinden hemen sonra gelen daha şiddetli uyaranın oluşturduğu irkilme refleksini zayıflatması olarak bilinir. Bu bilinç dışı süreç uyarandan zengin ortamlarda bile zayıf uyaranlara odaklanmamızı sağlar (1).

PPI, 30-500 ms ara ile verilen iki uyaran ile oluşabilmektedir. PPI, savunma amaçlı olarak evrimleşmiş bir reflekstir. "Sensorimotor gating - duyusal-motor geçit" terimi, zayıf olan uyaranın hem motor hem de duyusal inhibisyona yol açması nedeniyle PPI'ı tanımlamak amacı ile kullanılır. PPI, bütün memeli hayvanlarda vardır. Kanıksama (habutiation) ve sönme (extinction) özelliği göstermez. PPI, yineleyici testlerde (test-retest) aynı sonuçları verir ve zaman etkisinden bağımsızdır. Yaklaşık 8-10 yaşlarında aktif hale geldiği

gösterilmiştir. Kortiko-striato-pallido-pontine ve kortiko-striato-pallido-talamik dizgeler tarafından kontrol edilir, ve birincil oluşum merkezi ponstur (2,3). PPI'in genetik, hormonal ve çevresel faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. İrkilme refleksi dokunsal, görsel ve işitsel uyaran sonunda iskelet ve yüz kaslarının aniden kasılması ile meydana gelmektedir. Birçok araştırmada irkilme refleksi orbiküláris okülü kasının elektrik aktivitesi ile ölçülmektedir.

PPI ile ilgili teknik ayrıntılara bu yazıda değinilmeyecektir. Ancak, PPI gerek şizofreni gerekse diğer psikiyatrik hastalıların araştırılmasında son derece önemli bir model olarak kabul edilmektedir. Son 5 yılda PPI ile ilgili çalışmalar 8 kat artmıştır. Ülkemizde de bu konu ile yoğunlaşacak genç beyinlere gereksinim vardır.

Şizofreninin etiopatogenezinde algılama ve algı işlemede sorunlar olduğu bilinmektedir. Algının işlenmesinde önemli adımlardan bir tanesi de duyusal-motor geçit sistemidir. PPI araştırmaları bu patolojinin incelenmesi için ideal araştırmalardır. İlk defa Braff ve arkadaşları (4) şizofreni hastalarında PPI'nun yetersizliğini göstermiştir. Bu çalışmada hastaların çok büyük bir kısmı (1/11) ilaç almaktaydı. Daha sonra yapılan araştırmalarda da benzer sonuçların elde edilmesi ile beraber şizofrenide duyusal-motor alandaki patoloji ölçülebilmeye başlanmıştır (1,5). Daha önce hiç ilaç almamış ilk epizod hastalarında da PPI yetersizlikleri tespit edilmiştir (6). Remisyonda ama psikotik alevlenme göstermeyen hastalarda PPI yetersizliliği gösterilmiştir (7). Belirti göstermeyen şizofreni hastalarının birinci derecedeki yakınlarında da PPI yetersizdir (8). Şizotipal hastalarda da benzer kayıplar izlenmektedir (7). Bu sonuçlar bize PPI yetersizliğinin şizofreni için önemli ve geçerli bir endofenotipik belirleyici olduğunu göstermektedir.

Şizofrenide dopaminin striatal ve limbik alanlarda yüksek oranlarda salındığı ve bu karşılık olarak prefrontal korteksteki iletiminin azaldığı bilinmektedir. Dopamin salınımı glutamaterjik sistem ile yakında ilişkilidir. Her iki nörotransmitterinde PPI'da rol aldığı gösterilmiştir. Sıçanlarda dopaminin iletimini doğrudan ve dolaylı olarak artıran apomorfin ve D-amfetamin, serotonin agonistleri, N-metil D-aspartat (NMDA) antogonistleri (dizosilpin) glutamat-dopamin sistemini bozarak PPI'da bozulma yaratmaktadır (9). Haloperidol gibi dopamin 2 reseptörüne antogonistik etki gösteren ilaçlar, dopamin agonistlerinin yaptığı PPI kayıplarını düzeltirken, feniksiklidin (PCP) ile yaratılan PPI kayıplarına etkisiz kalmaktadır (10,11). Klozapin ise hem apomorfin hem de fenilsiklidin ile yaratılan PPI kayıplarında düzeltici etkiye sahiptirler (12).

Duyusal-motor geçit sistemi á-7 nikotik kolinerjik reseptör geninin (15q13-q14) kontrolü altındadır. Yapılan çalışmaların bir kısmında şizofreni ile bu gen arasında bir ilişki (association) izlenirken, aksini bildiren araştırmalarda bulunmaktadır (13)

İlaç kullanmayan ve alevlenme gösteren şizofreni hastalarındaki PPI kaybı, ilaç kullanan hastalara göre daha belirgindir (14). Ancak, ilaç kullanan hastaların dahi PPI değerleri sağlıklı kontrollere göre yetersizdir. Atipik antipsikotiklerin, tipik antipsikotiklere göre PPI'nu daha iyi düzelttikleri gösterilmiştir (15,16).

Yapılan araştırmaların bir kısmında PPI ile pozitif belirtiler ve özelliklede formel düşünce bozukluğu arasında ilişki gösterilmiştir (3,14,17,18). Negatif veya belirtilerin toplam skorları ile ilişki sadece bir çalışmada gösterilebilmiştir (18). PPI ile ilişkili diğer bir parametre ise hastalık başlama yaşıdır (15).

Sonuç olarak, PPI zayıf uyaranları daha şiddetli uyaranların etkisinden kurtaran duyusal-motor geçit sisteminin önemli bir işlevidir. Şizofreni hastalarında, birinci derece yakınlarında ve şizotipal kişilik bozukluğu gösteren kişilerde bu sistemdeki kayıp belirgindir. Özellikle atipik antipsikotikler ile PPI kayıpları bir miktar düzelme gösterse bile bu düzelme normal sağlıklı insanlara göre halen yetersiztir. Bu özellikleri nedeniyle PPI şizofreni için gentik endofenotipik özellik olarak kabul edilmektedir.

OLAYA İLİŞKİN POTANSİYELLER ve P300

Olaya ilişkin potansiyeller (OİP: event-related potentials), bilinçli bilgi işleme sırasındaki nöral doku etkinliğinin elektriksel izdüşümünü gösterir. Bilişsel ödevler ve isteklere yanıt olarak ortaya çıkarlar. Bu nedenle bilinçli zihinsel işlemlerin gerçek zamanlı değerlendirmesinde kullanılabilir. Psikiyatri alanında en çok çalışılan uyarılmış potansiyellerden biri de P300'dür. Basit ayırt etme ödevleri sayesinde, neredeyse tüm duysal uyaranlarla elde edilebilir.

Uyarılmış potansiyeller (UP)

Uyarılmış potansiyeller, tekrarlayan bir uyarı sonrasındaki uyaran zamanı ile ilişkili elektroensefalogram (EEG) epokunun averajlanması ile elde edilir. Bilişsel işlem gerektiren uyaranlarla elde edilen uyarılmış potansiyellere olaya-ilişkin potansiyeller denir. Uyarı verildikten sonra yanıt gözlenmesi için milisaniyelerle ifade edilen bir süre geçmesi gerekir ki bu süreye latans adı verilir. OİP bileşenlerinin bilimsel adlandırılması elektrodla ilişkili kutuplaşma

(pozitif için P, negatif için N) ve latansa göre yapılır. P50 ve N100 gibi erken bileşenler, bilinç-öncesi otomatik işlemler sırasında ortaya çıkarken; P300 veya N400 gibi geç bileşenler için özel bilişsel koşullar gerekir. Tipik bir oddball P300 deneyinde bilişsel işlem, sık ve tekdüze bir (hedef-dışı) uyaran serisinden farklı ve nadir olan (hedef) uyaranı ayırt etmeye dayanır.

Oddball yöntemi

Oddball yöntemi, P300 elde etmek için kullanılan klasik bir deneydir. Bu ayırt etme ödevinde hedef uyaran, hedef-dışı uyarana oranla daha az verilir. Deneklerden nadir olan uyaranı saymaları veya hedef belirdiğinde bir düğmeye basmaları istenir. Tipik bir deneyde denekler, ikişer saniyelik aralıklarla kulaklıklarından basit tonlar ile %20 olasılıkla ortaya çıkan farklı tizlikteki hedef tonları işitirler (19,20). Uyaranın verilmesi ile eşzamanlı olarak standart EEG ve uyaranın verildiği kesin zaman kaydedilir.

Normal P300

Gençlerde işitsel P300, 300 ms'de genellikle 15 mikrovolt'a ulaşan bir zirve yapar. Yaşın artması ile latans dönemi uzar ve amplitüd düşer (19,20,21). Topografik olarak erken P300 (P3a) santral frontal ve santral alana denk düşerken; geç P300 (P3b) daha çok posterior ve santral parietal alanlarda gözlenir. Ayrıca, sağ elini kullanan sağlıklı kişilerde sol hemisfer alanları sağa oranla daha yüksek amplitüde sahiptir (22); solaklarda bu durum tersine dönmüştür (23). P300'ün altbileşenleri ile ilgili farklılıklar tanımlanmış olsa da cinsiyete-bağlı belirgin değişiklikler gözlenmemiştir (24).

P300 kaynaklarının yerleşimi

İşitsel uyaranlarla elde edilen P300'ün yüzeyel kayıtları sol hemisferde en yüksek bulunurken (25, 26); görsel uyaranlarınki hafifçe sağ-yanlı asimetri göstermiştir (27). Yüksek yoğunluklu kayıtlar P300'ün nöral kaynağını superior temporal bölge olarak göstermiştir (28). İşitsel oddball ödevi sırasında alınan fMRG'de bilateral superior temporal bölgede ve transversal temporal giruslarda etkinlik saptanmıştır (29). Daha sonraki bir fMRG çalışması işitsel oddball ödevi sırasında supramarjinal korteks, frontal operkulum ve insulada predominant sol-yanlı etkinlik olduğunu göstermiştir (30). Yoshida ve arkadaşları oddball yöntemine dayanan magnetoensefalografi ve MRG çalışmasında işitsel algılamanın Heschl giruslarında olduğu halde daha ileri işlemlerin supramarginal alanlarda olduğunu iddia etmişlerdir (Yoshida ve ark 1999).

Biyokimyasal bakış açıları

P300 değişik nörotransmitter sistemleri tarafından etkilenebilir. Glutamaterjik nörotransmisyon P300'ün temporo-parietaldeki kaynağına doğrudan katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Kolinerjik etki P300 amplitüdünü arttırmakta ve latansı kısaltmaktadır. GABAerjik ileti ise tam tersi bir durum göstermektedir. Noradrenerjik sistemin tonusu, P300 potansiyelini etkiliyor gibi görünmektedir; çünkü noradrenalin yıkım ürünü olan 3-metoksi-4-hidroksifenetilenglisolün (MPHG) BOS'taki düzeyleri P300 amplitüdleri ile ilişkili bulunmuştur (32). Dopaminerjik ve serotonerjik ileti ise P300 değişkenleri için en az öneme sahip gibi görünmektedir.

P300'ün işlevsel anlamı

Temelde fiziksel değişkenlerden etkilenen erken uyarılmış potansiyellerin tersine; geç uyarılmış bileşen P300, esas olarak anlamlı bir uyaranın bilişsel sonucuna dayanır ve bu nedenle endojen bir bileşen olarak sınıflandırılır (19) ."İçerik güncellenmesi - context update" varsayımına göre P300, deneysel ortamın içeriği değiştiğinde uyarılır ve güncellenmesi gerekir. Amplitüd, uyaranın gelme olasılığı ve deneğe tanıdıklığı ile ilişkiliyken; latans, bilgi işleme süresini gösterir (33). Ayrıca P300'ün kişinin uyarılabilirlik düzeyi ile ilişkili olduğunu gösteren işitsel belirteçler bulunmuştur (19,32). P300 ödevlerinin bilişsel işlemesi ile ilişkili olan bir başka önemli nokta ise gereken yanıtın tipidir. Örneğin; değişkeni sessiz sayma ödevi, içsel konuşmada özel beyin bölgelerinin etkinliği nedeniyle motor yanıta oranla daha belirgin şekilde fizyolojik asimetri gösterir (34).

Özetle P300, tekdüze bir arkaplandaki farklı bir uyaranı ayırt etmenin yüksek düzeydeki bilgi işlem sürecini gösterir. Bu işlem, insanların doğada yönlerini bulmaları için yaşamsal bir öneme sahiptir.

Psikotrop ilaçların etkisi

Alkol, benzodiazepinler, flupentiksol ve antikolinerjikler gibi santral sedatifler P300 amplitüdünü düşürürler. Fizostigmin gibi kolinerjikler ise amplitüdü arttırırlar (19,35,36). Yaşlılarda kolinerjik bir ajan olan piritinol, latansta değişiklik yapmadan P300 amplitüdünü arttırmıştır (Dierks ve ark 1994). Normal kişilerin tersine metilfenidatın dikkat eksikliği olan çocuklara verilmesi P300 amplitüdlerini arttırmıştır (38). Haloperidol gibi antikolinerjik maddeler, sağlıklı bireylerde latansı uzatırken amplitüdlerde bir değişikliğe yol açmamıştır

(39). Bu bulgu daha sonra bir başka çalışmada da doğrulanmıştır (40). L-dopa, Parkinson hastalığı olanlarda uzamış olan latansı normale döndürürken; sağlıklı kişilerde bir değişikliğe yol açmamıştır (39).

Şizofreni dışı bozukluklarda P300

Affektif bozukluklar

Bipolar bozuklukta hastalarla sağlıklı gönüllüler arasında hiçbir fark bulunmamıştır (41). Manik dönemdeki hastalarda normal P300 amplitüdleri ve latansları saptanırken daha çok posterior pozitif tepeler gözlenmiştir. Bu durum manideki frontal dezinhibisyonun bir belirteci olarak yorumlanmıştır (20). Bu sonuçlar daha sonraki bir OİP çalışması ile tekrarlanmış (42) ve bir PET çalışması (43) ile de doğrulanmıştır. Blumberg'in çalışması bipolar bozukluğun akut manik dönemindeki hastalarda sağ rostral ve orbitofrontal bölgelerde azalmış etkinlik olduğunu göstermiştir.

Major depresif bozukluklu hastalarda hafifçe uzamış latansla belirlenen sağ işitsel P300 bozukluğu saptanmıştır (44). Amplitüd ile ilgili sonuçlar tutarsızdır. Depresyondaki bir grup hastada amplitüdler artmış bulunurken (45); Picton (36), bir başka çalışmada amplitüdlerin düştüğünü bulmuş ve bu durumu güdülenme bozukluğuna bağlamıştır. Erciyes Üniversitesinden Karaaslan ve arkadaşları (46) malankolik özellikler gösteren depresyon hastalarını psikotik belirtiler gösteren ve göstermeyen olarak değerlendirmişler ve sadece psikotik özellik gösteren hastaların amplitüdlerinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Diğer yandan her iki grubunda latansları kontrol grubuna göre daha uzundu. Başarılı tedavi ile beraber her iki grubun da değerleri normale dönmüştür. Bu çalışmanın en önemli sonuçlarından bir tanesi daha ilerde bahsedileceği gibi şizofrenide bir “trait” işaretleyici olan P300 amplitüdünde azalma psikotik özelikle gösteren depresif hastalarda da tespit edilmiş olmasıdır. Ancak bu hastalarda bir “trait” işaretleyici değil, bir “state-duruma bağlı” işaretleyici konumundadır.

Kişilik bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluk

Kişilik bozukluğu olan hastalar (47) ve dışadönük sağlıklı kişilerde (48) P300 amplitüdleri yüksek bulunurken sağlıklı kişilerde anhedoni düşük amplitüdle ilişkili bulunmuştur (49). Artmış amplitüdler uyarılma ve heyecan arayışı ile ilişkili bulunmuştur. İki çalışmada borderline kişilik bozukluğu olan hastalarda latans uzaması gösterilirken (50,51); şizotipal kişilik bozukluğu olan hastalar

normal P300 değişkenlerine (52) veya uzamış latansa (51) sahip bulunmuştur. Sadece santral (Cz) ve parietal (Pz) elektrodlardaki P300 amplitüdleri düşme eğilimi göstermiştir (53). Obsesif-kompulsif bozukluklu hastalardaki sonuçlar çelişkilidir: Bir çalışmada kısalmış latans ve düşmüş amplitüd bulunurken (54); bir başka çalışmada hastalığın ağırlığı ile P300 amplitüdü arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (55). Dokuz Eylül Üniversitesinden Kıvırcık ve arkadaşları (56) ilaç kullanmayan 31 hastanın P300 değerlendirmiş ve hastaların kontrol grubuna göre daha kısa P300 dalgasına sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

Alkolizm

Alkoliklerde azalmış P300 amplitüdleri ve uzamış latans bulunurken; onların etkilenmemiş yakınlarında da azalmış amplitüd saptanmıştır (36). Kathman ve arkadaşları (57) da bu verileri tekrarlamışlardır. Karaaslan ve arkadaşları (58) uzamış latansı alkolün nöronlar üzerindeki olumsuz etkisine bağlamışlardır.

Demans

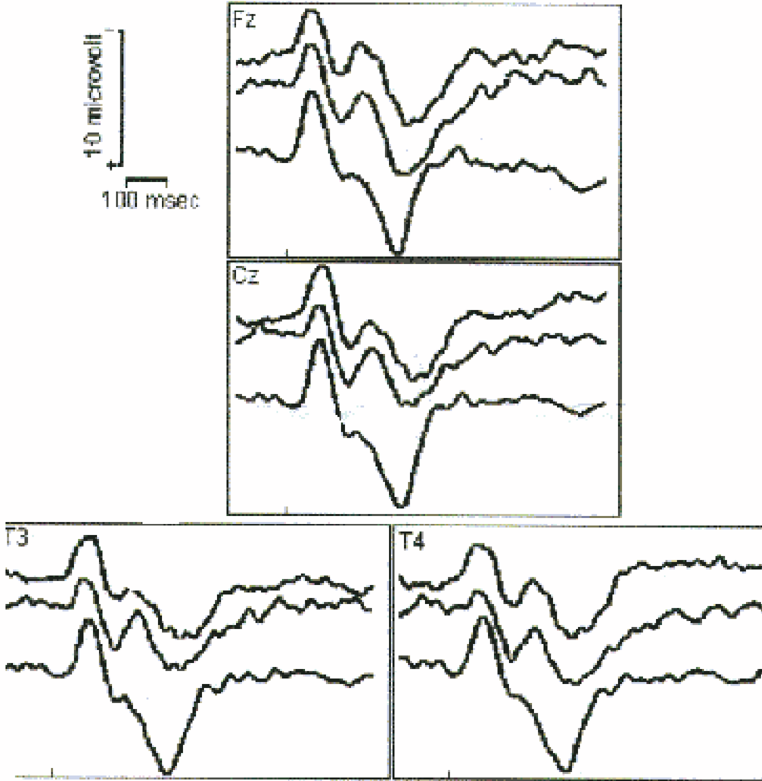
Alzheimer tipi demansta Cz, Pz, Oz amplitüdlerinin azaldığı gösterilmiştir (19). Goodin (59), yaptığı meta-analizde amplitüdlerin özgül olmadığı, uzamış latansın ise bilişsel işlevlerdeki yıkımla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Ağır demansı olan hastalar, oddball yöntemini anlayamadıklarından araştırılamamışlardır. P300 latanslarındaki uzama HIV (60) ve idiyopatik parkinson hastalığında da saptanmıştır (61).

Şizofrenide P300

Ortak bulgular

Oddball yöntemi ile elde edilen P300 amplitüdleri şizofrenide genellikle düşmüştür (62, 63) ve patolojik asimetriler gösterir (25). Pek çok şizofreni hastası normal, sağlıklı kişilerden daha düşük P300 amplitüdlerine sahiptir (26,64-69). Bu bulgu ilk epizoddaki hastalarda da tespit edilmiştir (70). İstanbul Üniversitesinden Demiralp ve arkadaşları (71) ilk epizod şizofreni hastalarında frontal alanda düşük P300 amplitüdü tespit etmişler ancak kronik hastalarda yaygın olarak izlenen düşük P300'ü ilk epizod hastlarında olmadığını belirtmişlerdir. Uzun süre izlenen hastalarda P300 amplitüdleri klinik durum ile değişmekle beraber hastanın kliniğin en iyi olduğu dönemlerde dahi normal sağlıklı kişilerin değerlerinin altında kalmaktadır (72). Erciyes Üniversitesi OİP

labaratuarında primer negatif belirtileri olan "deficit" şizofreni hastaları Bu hastalar primer süreçli negatif belirti gösteren ve Carpenter tarafından "deficit" şizofreni olarak tanımlanan hastalardı. Primer negatif belirtilerin hastalığın temel belirtilerinden olduğu düşünülmektedir, affektif ve ilaca bağlı sekonder belirtilerden bağımsızdır. "deficit" belirtiler göstermeyen hastalara göre daha küçük amplitüdlere sahiptirler (Şekil 1). Bununla birlikte sikloid psikozlarda



Şekil 1. "Deficit" ve "deficit" olamayan şizofreni hastalarının P300 değerleri (Yukardan aşağı "deficit" hastalar, "deficit" olmayan hastalar ve kontroller

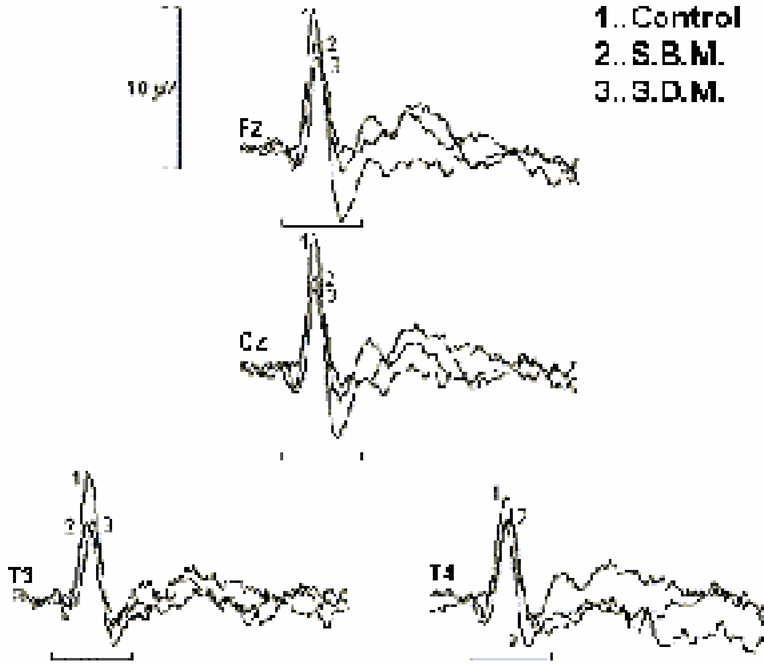
---

Bu hastalar primer süreçli negatif belirti gösteren ve Carpenter tarafından "deficit" şizofreni olarak tanımlanan hastalardı. Primer negatif belirtilerin hastalığın temel belirtilerinden olduğu düşünülmektedir, affektif ve ilaca bağlı sekonder belirtilerden bağımsızdır.

amplitüdün arttığını bildiren yayınlar da vardır (22,26,68,73). Ek olarak; şizofreni hastalarındaki tek deneme çalışmalarında şizofreni hastalarında daha nadir P300 dönemleri gözlenmiştir (66,74). Hastalık süresinin uzaması ile latanslarda da uzama saptanmaktadır (75).

P300 latanslarındaki uzama nöroleptik sağaltımının bir sonucu olarak yorumlanmıştır (40). Bununla birlikte nöroleptik kullanmayan hastaların P300 latansları da uzamış bulunmuş ve yeterli sağaltım ile normale döndüğü gözlenmiştir (76). Psikotrop ilaç ile sağaltımdan önce de tipik P300 değişiklikleri gösterilmiştir (77). Ford ve arkadaşları (32) haloperidol ile tedavi ettikleri ve klinik cevap aldıkları hastalarda P300 amplitüdüngn değişmediğini bulmuşlardır. Benzer sonuçları bildiren başka araştırmacılar da bulunmaktadır (78). Son yıllarda atipik antipsikotikler ile yapılan çalışmalarda ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Umbricht ve arkadaşları (79) klozapin ile tedavi edilen hastaların P300 amplitüdelerinde yükselme görür iken, haloperidol alan hastaların P300 değerlerinde bir değişiklik izlenmemiştir. Aynı grubun bir sene sonraki çalışmasında ise risperidon kullanan hastalarda P300 amplitüdleri sabit kalırken, latanslarındaki gecikme ortadan kalmıştır. Erciyes Üniversitesi labaratuarlarında gerçekleştirdiğimiz bir diğer çalışmada ise 26 hastaya 10 mg/gün olanzapin verdik (63). Altı haftalık tedavi sonrasında hastaların frontal P300 değerlerinde yükselme izlerken parietal elektrodan aldığımız değerler tedaviden bağımsız olarak düşük kaldı (Şekil 2). Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak kontrol grubunun da 6 hafta ara ile iki defa p300 değerleri kaydedilmiştir. Gallinat ve arkadaşları (80) sadece parietalde elde edilen değerlerin klozapin veya olanzapin ile değişmediğini tespit etmişledir. Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde atipik antipsikotiklerin beynin bazı bölgelerindeki P300 parametreleri üzerinde olumlu etki yapabileceği görülmektedir. P300 değişiklikleri yaşam boyu bazı ufak değişkenlikler gösterse de kalıcı gibi görünmektedir (81). Gerek sağlıklı kontrollerle üstüste binmeler, gerekse özgüllüğün yokluğu nedeniyle ne amplitüd düşüklüğü ne de latanstaki uzamalar şizofreni için tanı belirteci olamamıştır.

Beynin elektriksel haritalamasının topografik analizi, P300 ve şizofreni ile ilgili yeni bir bakış açısı olarak ortaya çıkmaktadır (şekil 2). Şizofreni hastalarında soldaki P300 amplitüdünde düşme görülürken en yüksek düzey sağ hemisferde gözlenmiştir (25). Bu bulgu amplitüd değişikliklerinin tersine diğer ruhsal rahatsızlıklarda gösterilememiş ve şizofreni için özgül olarak kalmıştır. Bu bulgular pek çok çalışmada tekrar elde edilmiştir (24,34,82-87). Ayrıca bu durum, tedavi edilmemiş genç şizofreni hastalarında da gösterilmiştir (88). Genellikle bir sol temporal (özellikle superior temporal girus) işlev bozukluğu



Şekil 2. şizofreni hastalarında olanzapin tedavisinden önce ve sonra kayıt edilmiş P300 değerleri

olduğu düşünülmektedir (89,42). Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları bu varsayıma önemli katkılarda bulunmuştur: MRG ile saptanan sol medio-temporal lobda atrofi (90), sol superior-posterior temporal girustaki hacim azalmasının düşük sol temporal P300 amplitüdleri ile ilişkisi (85) ve SPECT ile görüntülenen temporal-parietal alanlardaki işlev bozuklukları (91) bu düşünceyi desteklemektedir.

Psikopatoloji ve prognoz

SPECT çalışmalarında bölgesel kan akımı değişiklikleri pozitif bulgularla ilşkili bulunmuşsa da (92,93) şizofreni hastalarında P300 değişkenleri ile pozitif bulgular arasında bir ilişki saptanmamıştır (94,95). Temporo-bazal dipolün bir çalışmada akut pozitif bulgularla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (96). Şizofreni hastalarında gözlenen P300 zirvesinin sağ-yanlı olması negatif bulgular (94,97-99), kötü gidiş (69), erken başlangıç (101) ve sözel işlevselliğin bozukluğu

(34,75) ile yakından ilişkilidir. Bu durumun tardiv diskinezi riski ile ilişkili olduğunu bulan araştırmalar bulunmaktadır (98). Şizofreni vakalarında düşük amplitüd akut durum ile ilişkili bulunmamıştır (94). Ancak Pallanti ve arkadaşları düşük amplitüdün erken alevlenmenin bir göstergesi olabileceğine ilişkin ipuçları elde etmiştir. (102).

Genetik çalışmalar

Şizofreni hastalarının P300 değişiklikleri olan sağlıklı akrabalarında da benzer nöropsikolojik test bozuklukları saptanmıştır. Normal test sonuçlarına sahip akrabalarındaki P300 değişkenleri sağlıklı kontrol grubundan farklılık göstermemiştir (103). Şizofreni hastalarının akrabalarında görülen amplitüd düşüklüklerinin şizofreniye yatkınlığı gösterdiği iddia edilmiştir (67). Bu bulgu anne veya babası şizofreni hastası olan sağlıklı bireylerdeki genişlemiş P300 latansı saptayan başka bir grup tarafından da desteklenmiştir (104); öte yandan frontal P300 değişikliklerinin, etkilenmemiş bireylerde şizofreniye yatkınlığı gösterdiği iddia edilmiştir (105).

Sonuç

P300 değişkenlerinin genel olarak şizofrenin belirteçleri olup olamayacağı tartışılmıştır. Pek çok yazar, şizofreni hastalarındaki işitsel P300 amplitüd düşüklüğünü bir "trait" belirleyici olarak değerlendirmiştir (21,40,72,106,107,108). Öte yandan görsel P300 değişiklikleri şizofreninin durumsal özelliği ile ilişkilidir (107). Ne olursa olsun gerek amplitüd gerekse latanstaki değişiklikler şizofreni için özgül tanısal belirteçler olmaktan uzaktır. P300 bileşenlerinin patolojik asimetrisi ise özgül bir bulgu olduğu halde çok fazla "yanlış negatif" vakaya yol açtığı için duyarlı olarak kabul edilemez (kabaca üçte biri; 68). Bununla beraber yüksek amplitüdlü nörofizyolojik patern, iki yıllık bir izlem çalışmasında iyi sosyal işlevsellikle ilşkili bulunmuştur ve bu nedenle de gidişin öngörülmesinde önemli bir rol oynayacak gibi görünmektedir.

Şizofreni hastalarındaki sol temporal nörofizyolojik bozukluklar, sözel işlem bozukluklarıyla ilişkilidir. Şizofrenideki pek çok tipik bulgu konuşmayla ilişkilidir: semantik ve mantıksal tutarlılık, sembolik özetleme yeteneği, sözel iletişim, içsel konuşmanın kendisi tarafından algılanması; konuşmanın algılanması (sözel varsanılar; Dierks ve ark 1999). Bu temel nörofizyolojik ve psikopatolojik bozukluklar, kronik ve ve sub-kronik hasta gruplarındaki dile-özgül beyin alanlarının patolojisi ile klinik bulgular arasındaki ilişkiyi belirlemeye yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Braff DL, Grillon C,Geyer MA. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1992;49:206-215
2. Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA. Animal models of deficient sensorimotor gating: what we think we know, and what we hope to know, and what we hope to know soon. Behav Pharmacol 2000;11:185-204
3. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. Psychopharmacology (Berl). 2001;156(2-3):234-58.
4. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex normals and schizophrenics.Psychophysiology 1978;15: 339-343
5. Grillon C, Ameli R, Charney DS, Krystal J, Braff D. Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1992;32:939-943
6. Ludewig K, Geyer MA, Vollenweider FX. Deficits in prepulse inhibition and habituation in never- medicated, first-episode schizophrenia. Biol Psychiatry. 2003; 15;54(2):121-8.
7. Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL. Imparied startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry 1993;150:1862-1867
8. Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM, Diaz M, Braff DL. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. Am J Psychiatry 2000;57:1660-1668
9. Swerdlow NR, Geyer MA. Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. Schizophr Bull 1998;24:285-301
10. Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA. Assessing the validity of an animal model of deficient sensory gating in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1994;51:139-154
11. Keith VA, Mansbach RS, Geyer MA. Failure of haloperidol to block the effects of phencyclidine and dizocilpine on prepulse inhibition in startle. Biol Psychiatry 1991;30:557-566
12. Bakshi VP, Swerdlow NR, Geyer MA. Clozapine antagonizes phencyclidine-incuced deficits in sensorimotor gating of the startle response. J Pharmacol Exp Ther 1994;271: 787- 794
13. Thaker GK, Carpenter WT Jr. Advances in schizophrenia. Nat Med. 2001; 7(6):667-71
14. Weicke AI, Bauer U, Hamm AO. Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. Biol Psychiatry 2000;47:61-70
15. Kumari V, Soni W, Sharma T. Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. Am J Psychiatry 1999;156: 10461051
16. Kumari V, Soni W, Mathew VM, Sharma T. Prepulse inhibition of the startle response in men with schizophrenia: effects of age of onset of illness, symptoms, and medication. Arch Gen Psychiatry 2000;57: 609-614
17. Perry WP, Braff DL. Information-processing deficits and thought disorder in schizophrenia. Am J Psychiatry 1994;151:363-367.
18. Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA. Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 1999; 156(4):596-602

19. Maurer K, Lowitzsch Keder, Stöhr M. AEP-VEP-SEP; Atlas mit Einführungen. Enke, Stuttgart. 1990
20. Strik WK, Ruchsow M, Abele S, Fallgatter AJ, Mueller TJ. Distenct neurophysiological mechanisms for manic and cycloid psychoses: evidence from a P300 study on manic patients. Acta Psychiatr Scand 1998;98:459-466.
21. Laurent A, Garcia-Larrea L, d'Amato T, Bosson JL, Saoud M, Marie-Cardine M, Maugiere F, Dalery J. Auditory event-related potentials and clinical scores in unmedicated schizophrenic patients. Psychiatry Res 1999;86:229-238.
22. Strik WK. PsychiatrischeNeurophysiologie. In:Helmchen H (ed) Psychiatrie der Gegenwart. Springer, Berlin, pp 252-275.1999
23. Holinger DP, Faux SF, ShentonME, Kokol Ns, Seidman LJ, Green AI, McCarley RW. Reversed temporal region asymmetries of P300 topography in left-and right-handed schizophrenicsubjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992;84:532-537.
24. Turetsky BI, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. Biol Psychiatry 1998;43:84-96.
25. Morstyn R, Duffy FH, McCarley RW. Altered P300 topography in scizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1983;40:729-734.
26. Strik WK, Dierks T, Franzek E, Maurer Keder, Beckmann H. Differences in P300 amplitudes and topography between cycloid psychosis and schizophrenia in Leonhard's classification. Acta Psychiatr Scand 1993;87:179-183.
27. Alexander JE, Porjesz B, Bauer LO, Kuperman S, Morzorati S, O'Connor SJ, Rohrbaugh J, Begleiter H, Polich J. P300 hemispheric amplitude asymmetries from avisual oddball task. Psychophysiology 1995;32:467-475.
28. Potts GF, Hirayasu Y, O'Donnell BF, Shenton ME, McCarley RW. High-density recording and topographic analysis of the auditory oddball event-related potential in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 1998;44:982-989.
29. Yoshiura T, Zhong J, Shibata DK, Kwok WE, Shrier DA, Numaguchi Y. Functional MRI study of auditory and visual oddball tasks. Neuroreport 1999;10:1683-1688.
30. Linden DE, Prvulovic D, Formisano E, Vollinger M, Zanella FE, Goebel R, Dierks T. The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. Cereb Cortex 1999;9:815-823.
31. Yoshida H, IwahashiM, Tonoike M, Yamaguchi M, Hamada T. Interhemispheric asymmetry of event-related fields concerned with logical processing during auditory oddball stimulation. Neuroreport 1999;10:953-957.
32. Ford JM, White PM, Csernansky JG, Faustman WO, Roth WT, Pfefferbaum A. ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication. Biol Psychiatry 1994;36:153-170.
33. Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? Behavioral and Brain Sciences 1988;11(3):357-374.
34. Heidrich A, Strik WK. Auditory P300 topography and neuropsychological test performance: evidence for left hemispheric dysfunction in schizophrenia. Biol Psychiatry 1997;41:327-335
35. Rosler F, Manzey D, Sojka B, Stieglitz RD. Delineation of pharmacopsychological effects bymeans ofendogenous event-related brain potentials: an exemplification with flupentixol. Neuropsychobiology 1985;13: 81-92.
36. Picton TW. The P300 wawe of the human event-related potential. J Clin Neurophysiol 1992;9: 456- 479.

37. Dierks T, Frolich L, lhI R, Maurer Keder. Event-related potentials and psychopharmacology. Cholinergic modulation of P300. Pharmacopsychiatry 1994;27: 72-74
38. Klorman R, Brumaghim JT. Stimulant drugs and ERPs. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1991;42: 135-141.
39. Stanzione P, Fattapposta F, Tagliati M, D'Alessio C, Marciani MG, Foti A, Amabile G. Dopaminergic pharmacological manipulations in normal humans confirm the specificity of the visual (PERG-VEP) and cognitive (P300) electrophysiological alterations in Parkinson's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1990;41: 216-220.
40. Asato N, Hirayasu Y, Hiramatsu Keder, Ohta H. [ERPs changes during neuroleptic treatment in schizophrenia--a vulnerability marker in schizophrenia]. Seishin Shinkeigaku Zasshi 1999;101: 254-276.
41. Blackwood DH, Sharp CW, Walker MT, Doody GA, Glabus MF, Muir W. Implications of comorbidity for genetic studies of bipolar disorder: P300 and eye tracking as biological markers for illness. Br J Psychiatry Suppl 1996:85-92.
42. Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. Biol Psychiatry ;45:98-106.
43. Blumberg HP, Stern E, Ricketts S, Martinez D, de Asis J, White T, Epstein J, Isenberg N, McBride PA, Kemperman I, Emmerich S, Dhawan V, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA. Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. Am J Psychiatry 1999;156:1986-1988.
44. Weir N, Fiaschi Keder, Machin D. The distribution and latency of the auditory P300 in schizophrenia and depression. Schizophr Res 1998;31:151-158.
45. Timsit-Berthier M. Cintingent negativevariatin (CNV) in psychiatry. In: McCallum, Zappoli, and Denoth (eds) Cerebral psychophysiology: studies in event-related potentials. Elsevier, Amsterdam, pp 429-438. 1986
46. Karaaslan F, Gonul AS, Oguz A, Erdinc E, Esel E. P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features. J Affect Disord. 2003;73(3):283-7.
47. Raine A . Evoked potentials and psychopathy. Int J Psychophysiol 1989;8: 1-16.
48. Cahill JM, Polich J. P300, probability, and introverted/extroverted personality types. Biol Psychol 1992;33:23-55.
49. Simons RF. Physical anhedonia and future psychopathology: an electrocortical continuity? Psychophysiology 1982;19:433-441.
50. Kutcher SP, Blackwood DH, St Clair D, Gaskell Df, Muir W. Auditory P300 in borderline personality disorder and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987;44:645-650
51. Kutcher SP, Blackwood DH, Gaskell DF, Muir WJ, St.Clair DM. Autidory P300 does not differentiate borderline personality disorder from schizotypal personality disorder. Biol Psychiatry 1989;26:766-774.
52. Trestman RL, Horvath T, Kalus O, Peterson AE, Coccaro E, Mitropoulou V, Apter S, Davidson M,Siever LJ. Event-related potentials in schizotypal personality disorder. J Neuropsychiatry clin Neurosci 1996;8:33-40.
53. Salisbury DF, Voglmaier MM, Seidman LJ, McCarley RW. Topographic abnormalities of P3 in schizotypal personality disorder. Biol Psychiatry 1996;40:165-172.
54. Towey J, Bruder G, Hollander E, Friedman D, Erhan H, Liebowitz M, Sutton S Endogenous event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 1990; 28:92-98.

55. Olbrich HM, Hohagen F, Lis S, Krieger S. Ereigniskorrelierte Potentiale als Korrelate kognitiver Störungen bei Zwangsstörungen und Schizophrenie. Nervenarzt 1996;67 (Suppl 1):92.
56. Kivircik BB, Yener GG, Alptekin K, Aydin H. Event-related potentials and neuropsychological tests in obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003; 27(4):601-6.
57. Kathmann N, Wagner M, Rendtorff N, Schochlin C, Engel RR. Information processing during eye tracking as revealed by event-related potentials in schizophrenics, alcoholics, and healthy control. Schizophr Res 1995;16:107-115
58. Karaaslan MF, Gönül AS, Eren İ, Baştürk M, Reyhancan M, Sofuoğlu S Alkol bağımlılarında kronik alkol kullanımına bağlı P300 değişiklikleri / P300 abnormality due to chronic alcohol exposure in patients with alcohol dependence. ÊKlinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9(3):126-132
59. Goodin DS. Clinical utility of long latency cognitive event-related potentials (P3): the pros. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1990;76:2-5.
60. Baldeweg T, Gruzelier JH, Catalan J, Pugh Keder, Lovett E, Riccio M, Stygall J, Irvıng G, Catt S, Hawkins D. Auditory and visual event-related potentials in a controlled investigation of HIV infection. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993;88:356-368.
61. Stanzione P, Fattapposta F, Giunti P, D'Alessio C, Tagliati M, Affricano C, Amabile G. P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991;80:446-453.
62. Roth Wt, Pfefferbaum A, Kelly AF, Berger PA, Kopell BS. Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. Psychiatry Res 1981;4:199-212.
63. Gonul AS, Kula M, Sofuoglu S, Tutus A, Esel E. Tc-99 HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in olanzapine-treated schizophrenic patients. 2003 Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 253(1):29-33.
64. Rao KM, Ananthnarayanan CV, Gangadhar BN, Janakiramaiah N. Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. Neuropsychobiology 1995;32: 171-174.
65. Merrin EL, Floyd TC. P300 responses to novelautidory stimuli in hospitalized schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1994;36: 527-542.
66. Ford JM, White P, Lim KO, Pffefferbaum A. Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. Biol Psychiatry 1994;35:96-103.
67. Kidogami Y, Yoneda H, Asaba H, Sakai T. P300 in first degree relatives of schizophrenics. Schizophr Res 1991;6:9-13.
68. Strik WK, Dierks T, Franzek E, Stober G. Maurer Keder. P300 asymmetries in schizophrenia revisited with reference-independent methods. Psychiatry Res 1994;55:153-166.
69. Strik WK, Dierks T, Maurer Keder. Amplitudes of auditory P300 in remitted and residual schizophrenics: correlations with clinical features. Neuropsychobiology 1993;27:54-60.
70. Salisbury DF, Shenton ME, Sherwood AR, Fischer IA, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, McCarley RW.First-episode schizophrenic psychosis differs from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. Arch Gen Psychiatry. 1998; 55(2):173-80.
71. Demiralp T, Ucok A, Devrim M, Isoglu-Alkac U, Tecer A, Polich J. N2 and P3 components of event-related potential in first-episode schizophrenic patients: scalp topography, medication, and latency effects. Psychiatry Res. 2002; 30;111(2-3):167-79.

72. Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum M. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. Biol Psychiatry 2000;47:434-449.
73. Strik WK, Fallgatter AJ, Stoeber G, Franzek E, Beckmann H Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. Acta Psychiatr Scand 1996;94:471-476.
74. Roschke J, Wagner P, Mann Keder, Fell J, Grozinger M, Frank C. Single trial analysis of event related potentials: a comparison between schizophrenics and depressives. Biol Psychiatry 1996;40:844-852.
75. Mathalon DH, Ford JM, Rosenbloom M, Pfefferbaum M. P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. Biol Psychiatry 2000;47:413-427.
76. Coburn KL, Shillcutt SD, Tucker KA, Esters KM,Brin FB, Merai P, Moore NC. P300 delay and attenuation in schizophrenia: reversal by neuroleptic medication. Biol Psychiatry 1998;44:466-474.
77. Hirayasu Y, Asato N, Ohta H, Hokama H, Arakaki H, Ogura C. Abnormalities of auditory event-relatedo potentials in schizophrenia prior to treatment. Biol Psychiatry 1998;43: 244-253.
78. Blackwood DH, Whalley LJ, Christie JE, Blackburn IM, St Clair DM, McInnes A. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. Br J Psychiatry. 1987 Feb;150:154-60.
79. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J. Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. Biol Psychiatry. 1998 Oct 15;44(8):716-25
80. Gallinat, J., Riedel, M., Juckel, G., Sokullu, S., Frodl, T., Moukhtieva, R., Mavrogiorgou, P., Nissle, S., Muller, N., Danker-Hopfe, H., Hegerl, U., 2001. P300 and symptom improvement in schizophrenia. Psychopharmacology (Berl.) 158, 55– 65.
81. Turetsky B, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: II. Longitudinal stability and relationship to symptom change. Biol Psychiatry 1998;43:31-39.
82. Faux SF, Torello MW, McCarley RW, Shenton ME, Duffy FH. P300 in schizophrenia: confirmation and statistical validation of temporal region deficit in P300 topography. Biol Psychiatry 1988;23:776-790.
83. Bolsche F, MacCrimmon DJ, Kropf S. The effect of laterality of stimulus presentation on auditory P300 topography in schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 1996;21:83-88.
84. Egan MF, Dundan CC, Suddath RL, Kirch DG, Mirsky AF, Wyatt RJ. Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronicschizophrenia. Schizophr Res 1994;11:259-271.
85. McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, Jolesz FA. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1993;50:190-197.
86. Nagasawa T, Kamiya T, Kawasaki Y, Higashima M, Urata Keder, SakaiN, Koshino Y. The relationship between auditory ERP and neuropsychological assessments in schizophrenia. Int J Psychophysiol 1999;34:267-274.
87. Strik WK, Dierks T, Franzek E, Stober G, Maurer Keder. P300 in schizophrenia: interactions between amplitudes and topography. Biol Psychiatry 1994;35:850-856.
88. Faux SF, McCarley RW, Nestor PG, Shenton ME, Pollak SD, Fenhune V, Mondrow E, Marcy B, Peterson A, Horvath T. P300 topographic asymmetries are present in unmedicated schizophrenics. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993;88:32-41.

89. O'Donnell BF, McCarley RW, Potts GF, Salisbury DF, Nestor PG, Hirayası Y, Niznikiewic MA, Barnard J, Sher ZJ, Weinstein DM, Bookstein FL, Shenton ME. Identification of neural circuits underlying P300 abnormalities in schizophrenia. Psychophysiology 1999;36:388-398.
90. Kawasaki Y, Maeda Y, Higashima M, Nagasawa T, Koshino Y, Suzuki M, Ide Y. Reduced auditory P300 Amplitude, medial temporal volume reduction and psychopathology in schizophrenia. Schizophr Res 1997;26:107-115.
91. Blackwood DH, Ebmeier KP, Muer WJ, Sharp CW, Glabus M, Walker M, Souza V, Dunan JR, Goodwin GM. Correlation of regional cerebral blood flow equivalents measured by single photon emission computerized tomography with P300 latency and eye movement abnormality in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1994;90:157-166.
92. Erkwoh R, Sabri O, Willmes Keder, Steinmeyer EM, Bull U, Sass H. Active and remitted schizophrenia: psychopathological and regional cerebral blood flow findings. Psychiatry Res 1999;90:17-30.
93. Sabri O, Erkwoh R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, BuellU Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebralcortex in never-treated schizophrenics. Lancet 1997;349:1735-1739.
94. Ford JM, Mathalon DH, March L, Faustman WO, Harris D, Hoff AL, Beal M, Pfefferbaum A. P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients wit schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;46:94-101.
95. Iwanami A, Yamashina M, Kazamatsuri H, Kamijima Keder. P300 and disability of daily life in sscizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1999;23:423-430.
96. Frodl-Bauch T, Gallinat J, Meisenzahl EM, Moller HJ, Hegerl U. P300 subcomponents reflect different aspects of psychopathology in schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;45:116-126.
97. Ford JM. Schizophrenia: the broken P300 and beyond. Psychophysiology 1999;36:667-682.
98. Hegerl U, Juckel G, Muller-Schubert A, Pietzcker A, Gaebel W. Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopmental disturbance end a high risk for tardive dyskinesia? Acta Psychiatr Scand 1995;91:120-125.
99. Maurer K, Dierks T, Strik WK, Frolich L. P3 topography in psychiatry and psychopharmacology. Brain Topogr 1990;3:79-84.
100. Strik WK, Dierks T, Kulke H, Maurer Keder, Fallgatter A. The predictive value of P300-amplitudes in the course of schizophrenic disorders. J Neural Transm 1996;103:1351-1359
101. Olichney JM, Iragui VJ, Kutas M, Nowacki R, Morris S, Jeste DV Relationship between auditory P300 amplitude and age of onset of schizophrenia in older patients. Psychiatry Res 1998;79: 241-254.
102. Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A Relapse in young paranoid schizophrenic patients: a prospective study of stressfull life events, P300 measures, and coping. Am J Psychiatry 1997154:792-798.
103. Roxborough H, Muir WJ, Blackwood DH, Walker MT, Blackburn IM. Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives. Psychol Med 1993;23:305-314.
104. Karoumi B, Laurent A, Rosenfeld F, Rochet T, Brunon AM, Dalery I, d'Amato T, Saoud M. Alteration of event related potentials in siblings discordant for schizophrenia. Schizophr Res 2000;41:325-334.

105. Turetsky BI, Cannon TD, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: III. Deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. Biol Psychiatry 2000;47:380-390.
106. Weisbrod M, Hill H, Niethammer R, Sauer H. Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. Biol Psychiatry 1999;46:721-725.
107. Duncan CC. Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. Schizophr Bull 1988;14:199-203.
108. St Clair D, Blackwood D, Muir W. P300 abnormality in schizophrenic subtypes. J Psychiatr Res 1989;23: 49-55.
109. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. Neuron. 1999; 22(3):615-21.

Bu yazının yazılması sırasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr Fisun Akdeniz'e teşekkür ederiz.

Bölüm 31

ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL İŞLEVLERDE İZLENEN DEĞİŞİKLİLER

Doç. Dr. Ali Saffet GÖNÜL, Dr. Özlem DONAT,
Dr. Çağdaş EKER, Dr. İhsan YABANOĞLU

Şizofreni sözcüğü psikiyatri dışı alanlarda çalışmakta olan bir çok hekime işitsel ve görsel halüsünasyonları, bizâr hezeyanları ve saldırganlığı çağrıştırmaktadır. Bu çağırışımın en önemli nedeni bu belirtilerin hastanın çevresi ile olan uyumunu ileri derecede bozmasıdır. Gerçekte bu çağrışım önemli ölçüde yanlıştır. Hastaların uzun süreli izlendiği çalışmalarda şizofreni hastalarının zaman içinde pozitif belirtilerinde azalma izlenirken, negatif belirtilerinde ise artma olduğu tespit edilmiştir. Son 20 yıl içinde negatif belirtilerin daha iyi anlaşılması yönünde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda şizofreninin temelinde negatif belirtiler olduğu kadar bilişsel işlevlerin kaybının önemli bir yer tuttuğu anlaşılmıştır. Bilişsel işlev terimi dikkat, bellek, algılama, sıralama, planlama, bilgi işleme ve problem çözme gibi birçok zihinsel işlevi kapsamaktadır. Şizofrenide bilişsel işlevlerle ilgili çalışmalar 1993'te bilimsel yayınların çok az bir kısmını (%7) oluştururken, 1997'ye gelindiğinde neredeyse dörtte birini (%24) kapsamaktadır (1).

Modern psikiyatri topluluğu bilişsel işlevlerde kaybın önemini, kanıtları ile ortaya çıkarmadan çok önce Kraepelin ve Bleuler gözlemlerinde şizofreni hastalarındaki bilişsel kayıplara dikkat çekmişlerdir. Kraepelin (2), şizofreni hastalarında 2 farklı dikkat alanında sorun olduğunu gözlemiştir. Bunlardan ilki "aktif dikkat" (aufmerksamkeit) olarak isimlendirdiği, kişinin kendi inisiyatifi ile dikkatini uzun süreli odaklaması ile ilgili süreçtir. Diğeri ise, çevreden gelen uyaranlardan yoğun olarak etkilenen "pasif dikkat"tir (auffassaung). Kraepelin bu iki dikkat alanından pasif dikkat ile ilgili sorunların hastalığın akut olarak alevlendiği dönemler ile hastalığın kronikleştikten sonraki dönemlerinde belirgin olduğunu fark etmiştir. "Aktif dikkat" ile ilgili sorunlar hastalığın bütün evrelerinde izlenmektedir. Bu tanımlamalar bugün kullandığımız "sürekli -sustained- dikkat" ve "seçici -selective-dikkat" tanımlamalarına uymaktadır. Kraepelin'in 100 sene önce tespit ettiği şizofreni hastalardaki dikkat sorunları modern testlerde aynı şekilde gösterilmiştir. Bu farklı dikkat biçimlerini konu ilerledikçe daha fazla irdeleyeceğiz.

Eugen Bleuler (3) şizofreni hastalarındaki bilişsel kayıplara farklı bir açıdan değinmiştir. Bleuler, şizofreni hastalarındaki belirtileri "temel" ve "yardımcı"

belirtiler olarak ikiye ayırmıştır. Temel belirtiler basit ve karmaşık olmak üzere iki alt tipten oluşur. Basit olanlar çağrışım ve duygulanımda (affect) bozulma ve ambivalanstır. Bunların bir araya gelmesi ile ortaya otizm gibi karmaşık belirtiler çıkar. Otizmde pasif dikkat önem kazanmaktadır. Bleuler, otistik durumun çevreye dikkatin verilememesi sonucu olabileceğine dikkat çekmektedir. Bleuler temel belirtilerin hastalık boyunca devam ettiği üzerinde durmuş ve yardımcı belirtiler olan halüsinasyonlar, hezeyanlar, davranış ve konuşma anormalliklerinin sadece hastalığın alevlendiği dönemlerde belirgin hale geldiğini belirtmiştir.

A. Yaygınlık

Belirgin bilişsel işlev bozukluğunun şizofrenide yaygın olduğu, hastaların %75'inden fazlasını etkilediği düşünülmektedir. Hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların sadece %27'sinin bilişsel yetenekleri normal sınırlarda bulunmuştur (4). Goldberg ve arkadaşları (5), şizofreniden etkilenmiş ve etkilenmemiş tek yumurta ikizlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında şizofreni tanısı almış olan kardeşlerin %85'inin, hasta olmayan kardeşlerine göre bilişsel işlev testlerinde daha kötü performans gösterdiklerini bulmuşlardır. Bu çalışmada şizofreni hastalarının bilişsel performansı normal aralıkta olsa bile, etkilenmeyen ikizlerine göre daha düşük bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, genetik faktörler, eğitim ve sosyoekonomik düzeyin tamamen kontrol altında olduğu bu çalışma şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun yaygınlığını göstermesi bakımından önemlidir.

B. Normal Bilgi İşleme

Şizofrenide izlenen bilişsel değişiklikleri daha iyi anlamak için normal bilgi işleme süreçlerini bilmek gerekmektedir. Üzerilerinde yoğun olarak çalışılan bu süreçler halen tam olarak anlaşılamamıştır ve yoğun olarak araştırılmaktadır. İlk teoriler normal bilişsel işleme ile ilgili iki önemli modeli temel almışlardır. Bunlardan ilki Kahneman tarafından ileri sürülen toplam kapasitede azalma ile ilgili olan modeldir (6). Bu modele göre şizofrenide bütün bilişsel işlemlerde bir azalma söz konusudur veya var olan bilişsel kaynaklar yeterince etkili olarak kullanılamamaktır. Bu teorinin önemli temellerinden bir tanesi daha ileride

---

[1]Normal bilişsel sürecin ve terminolojinin daha iyi anlaşılması için Kaplan and Sadock's Textbook of Psychiatry de "Algı ve Biliş" isimli bölüme bakılabilir.

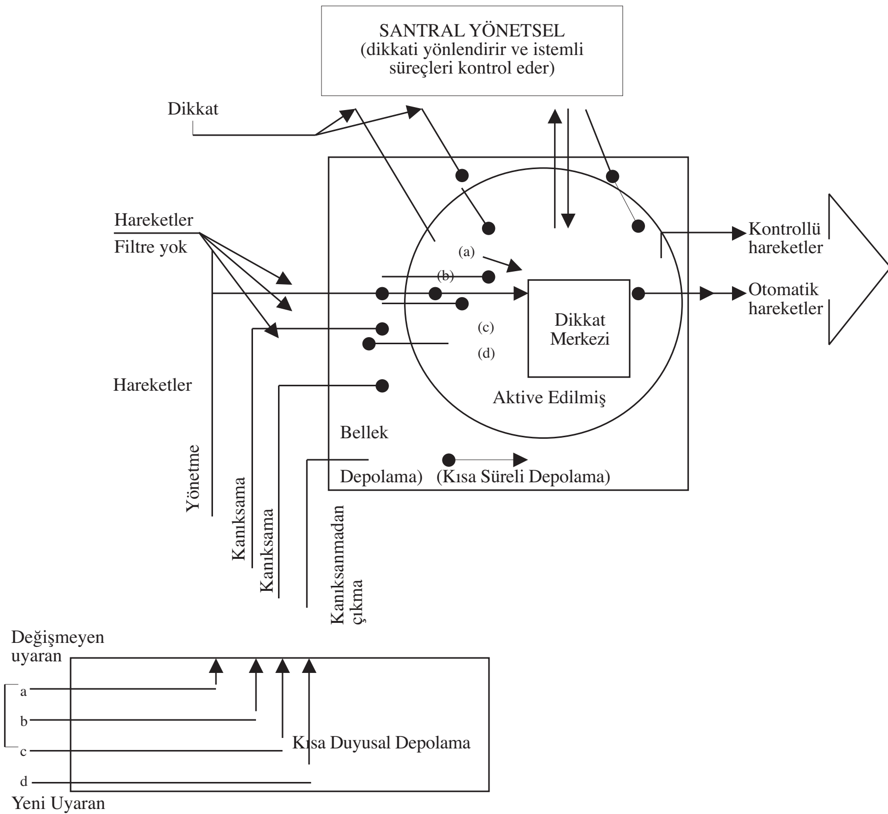
[2]Bugün için faal belleğin anatomik önemli oranda prefrontal kortekste yerleştiği bilinmektedir. İşlev olarak diğer kısa süreli bellek işlevlerinden daha farklı işlevler yerine getirmektedir. Uzun süreli bellek ise daha yaygın bir anatomik yerleşim göstermektedir.

bahsedeceğimiz Sürekli Performans Testi (SPT) ile elde edilen bulgulardır. Bu test tüm dikkat ile ilgili kaynakların kullanıldığı düşünülen uyanıklığı (vigilance) ölçmektedir.

Diğer bir model ise basamaklı modeldir. Basamaklı modelde şizofreni hastalarının zihinlerinde ardışık (seri) olarak yapılan bilişsel işlemlerin herhangi bir anında patolojik bir süreç olduğu kabul edilir. Şizofrenide izlenen yaygın bilişsel bozukluğun bu model ile açıklanmasında bazı zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu modelin geçerli olması durumunda sadece belli bilişsel alanlarda bozulmanın olması gerekirdi. Halbuki, şizofrenide tek bir alandan çok birçok bilişsel alanda kayıp izlenmektedir. Bu teoriyi ileri süren araştırıcılar ilk basamaklardan bir tanesinde sorun olması durumunda bunun yaygın olarak diğer basamakları da etkileyeceğini iddia etmektedirler.

Son yıllarda Cowan tarafından ileri sürülen model, şizofrenideki bilişsel işlevlerdeki kayıpların anlaşılması yönünde daha fazla kabul görmektedir (7). Bu model diğer iki modeli de içermesi bakımından hiyerarşik açıdan daha gelişmiştir. Bu modelin önemli özelliklerinden bir tanesi duyusal belleğe algı girişinin paralel olmasıdır. Bu alana giren bilgi (uyarı) fiziksel özelliklerini kaybetmeden belleğe ulaşır. Cowan, kısa süreli belleği uzun süreli bellekten ayırmamış, onun içine yerleştirmiştir. Dolayısıyla kısa süreli belleğin bir parçası olan faal bellek-working memory ayrı bir yerde gösterilmemiştir. Gelen uyarı "dikkat odağı" içinde yer alabilirse, bilinçli düzeye ulaşabilir. Dikkat odağı bilinçli bir istek ile bazı uyaranları seçici olarak arayabilir ve daha kolay bir şekilde bilinçli düzeye çıkmasını sağlayabilir. Cowan modeline göre duyusal hafızaya giren paralel uyaranların bir kısmına kanıksanma (habituation) şansı tanınmaktadır. Diğer bazı uyaranlar ise seçici olarak aranmaktadır. Kanıksanma bilişsel psikolojide önemli bir yer tutmaktadır. Kanıksanma ile beraber bazı uyaranlar bilinçli düzeye hiç gelmeden elenebilmekte veya filtre edilebilmektedir. Bu özellik ile sinyal büyük oranda gürültüden ayrılabilmektedir.

Eğer kalabalık yolda gidiyorsanız ve bir arkadaşınız ile bulaşacaksanız, dikkatiniz o kalabalık içinde arkadaşınızı bulmaya odaklanmış olacaktır. Dolayısıyla daha az önemli olacak olan sesler ve görüntüleri fark etmemeniz ihtimal dahilindedir. Aynı zamanda isminizin söylenmesine veya arkadaşınızın sesine benzer seslere karşı uyanıklığınız daha artmış olacaktır. Burada iki farklı sistem de devrededir. Bunlarda ilki filtre sistemi, diğeri ise kanıksama sistemdir. O anda size gerekli olan uyarıları fark ederek gereksiz olanları atmanıza yarayan sistem filtre sistemidir. Kanıksama sistemi ise devamlı surette devam eden araba sesi, satıcıların sesleri gibi uyaranları kanıksayarak bu uyaranların bilinçli



Şekil 1: Cowan tarafından ileri sürülen bilişsel model (7)

düzeye çıkmasını engelleyecektir. Şizofrenide bu modelin farklı aşamalarında - bilgi işleme sürecinde-patolojiler olduğu görülmektedir. Erken dönemde izlenen patolojiler algı yanılmaları gibi ileri bilgi işleme ile ilgili belirtilere yol açabilmektedir (8). Uyaranların erken duyusal bellekte yanlış kodlanması ileri adımlarda oluşabilecek bu belirtilerin açıklanması olarak kabul edilebilir. Bu model bize şizofrenide izlenen bilişsel işlev kayıplarının temellerinden olan filtre işlevinin yetersizliği ve kanıksamadaki sorunları açıklamada büyük ölçüde yardımcı olmaktadır. Her iki sistemdeki düzensiz çalışma sonucunda hastalar aşırı uyaranların etkisi altında kalmaktadır.

---

[3]Elektrofizyolojik çalışmalar şizofrenide hem erken hem de geç dönemde ilgi işleme süreçleri olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, bilişsel işlevlerdeki kayıpların erken dönemlerde oluşan patolojilerin geç dönemdeki işlemeyi bozduğu düşüncesini desteklememektedir. Elektrofizyolojik veriler bu kitabın bir başka bölümünde verilmektedir.

C. Şizofrenide izlenen bilişsel işlev kayıpları ve ölçümleri

ªizofrenide birçok bilişsel alanda kayıp olduğunu belirtmiştik. Bu kayıpların incelenmesi sonucunda bilişsel alandaki kayıpların pozitif ve negatif belirtilere göre hastanın işlevselliğini daha fazla etkilediği görülmüştür (9). Bu araştırmaların ilginç bir bulgusu, kayıp olan alanların hiçbiri işlevselliği bir diğerine göre belirgin derecede daha fazla etkilememektedir. Bununla beraber incelenen alanların toplam skorları ile işlevsellik kaybı arasında yüksek ilişki izlenmektedir. Sonuç olarak işlevsellik açısından birazdan ayrıntılı olarak inceleyeceğimiz alanların hiçbiri diğerinden daha fazla veya daha az bir öneme sahip değildir ve hepsi bir araya gelerek işlevsellik üzerinde önemli bir etki oluşturmaktadır.

I. Erken Görsel İşleme

Erken görsel işleme işlevlerini test etme amacı ile geliştirilen 2 önemli yöntem bulunmaktadır. Bunlardan ilki "Span of Apprehension Test" (SoA) dir. Bu yöntemde her biri 100 ms süre içinde verilen "T" ve "F" harfleri ekrana yansır. Hedef olmayan diğer harflerde ekranın farklı alanlarına yansıtılmaktadır. Bu testin zorluk derecesi hedef olmayan diğer harflerin çoğaltılması ile artırılabilir. 100 ms bir harfin görülmesi için yeterli bir süre iken onun bilişsel olarak işlenmesi için yeterli bir süre değildir. Dolayısıyla uyaranın bilişsel olarak işlenmesi uyaran kaybolduktan sonra yapılmaktadır.

Erken görsel işleme için geliştirilmiş diğer bir yöntem ise geriye doğru maskeleme-Backward Masking testidir. Normal şartlarda herhangi bir harfi fark edebilmek için ekranda 5-20 ms görmek yeterlidir. Ancak, bu harfin hemen arkasından bir başka harf veya başka bir görüntü gelmesi ile ilk harfin değerlendirilmesinde sorun yaşanmaya başlanmaktadır. Her iki uyaranın arasında sürenin 100 ms altına inmesi ile beraber ilk uyaranın fark edilmesi zorlaşır. Geriye Doğru Maskeleme testinde bu süre yaklaşık 30 ms'dir. Her iki yöntemde de uyarının fark edilmesi ile beraber bir zihinsel tespiti yapılmaktadır. Bu içrel zihinsel temsil "ikon" olarak isimlendirilir.

SoA testinde ekranda hedef olmayan harflerin sayısının çoğalması ile beraber şizofreni hastaları ile normal kişiler arasındaki performans farkı artmaktadır (10,11). Uzun süren izlem çalışmalarında hastalarda gerek psikotik (belirtilerin alevlendiği) dönemlerde gerekse remisyon süresince normal sağlıklı kişilerle olan farklar korunmaktadır (12). Şizofreni hastaları kendi içinde bakıldığında hastaların sadece %50'si SoA testinde anormal sınırlar içinde kalmaktadır. Anormal sınırlar içinde kalan hastalarda, skorlar özellikle anerji ile ilişkili

bulunmuştur. Yüksek riskli gruplarda bu testin şizofreniye olan yatkınlığı gösterip gösteremeyeceği de test edilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında anne veya babalarında şizofreni tanısı almış çocuklarda yaşıtlarına göre düşük performans izlenirken bir kısım çalışmada ise fark bulunamamıştır (13,14). Yüksek şizotipi puanı alan sağlıklı kişilerde SoA skorları puan almayan kişilerden daha yüksek bulunmuştur (15). Sonuç olarak SoA testi şizofreni tanısı alan kişilerde hastalık belirtilerinden (özellikle pozitif) bağımsız olarak normal kişilerden farklı çıkmaktadır. Genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde de benzer sonuçların oluşması eğilimi vardır.

Geriye Doğru Maskeleme testi ile yapılan sonuçlar SoA testi ile yapılan sonuçlara benzemektedir (16). Tıpkı SoA'de olduğu gibi yüksek şizotipi skorları alan kişilerde de Geriye Doğru Maskeleme testi skorları yüksek çıkmıştır (17,18). Bu testte elde edilen sonuçların kanıksama ve duyusal-motor geçit (sensory-motor gating) sistemlerindeki sorunları yansıttığı düşünülmektedir.

II. Dikkat

Dikkat, şizofrenideki bilişsel işlev bozukluğunu araştıran çalışmaların en çok ilgi çeken konusu olmuştur. Uyanıklık, seçici dikkat, sürekli dikkat, oryantasyon ve dikkatin yönlendirilmesi gibi birçok işlev, dikkat başlığı altında incelenmektedir. Birçok çalışmada seçici dikkat, dikkati yönlendirme, reaksiyon zamanı, görsel arama ve izleme testlerinin sonuçları şizofrenideki dikkat disfonksiyonunu desteklemektedir (19). Dikkat eksiklikleri yüksek şizofreni riski olan çocuklarda da gösterilmiştir (20). Şizofrenide dikkatle ilgili çalışmalarda en çok kullanılan iki test "Reaksiyon Zamanı" ve "Sürekli Performans Testi (SPT)" dir. Reaksiyon zamanını ölçen testlerde şizofreni hastaları daha uzun bir reaksiyon zamanı göstermektedir (21). "Sürekli Performans Testi (SPT)" basit olarak tanımlanacak olur ise ekranda çıkan ve her biri 100 ms boyunca ekranda kalan harflerin veya rakamların takibinden ibarettir. Bu harflerden sadece bir tanesi hedef olarak seçilmiştir. Deneğin bu harf ile her karşılaştığında belli bir tuşa basması beklenmektedir. Literatürde şizofreni hastalarındaki SPT'deki performans bozukluğu en sık tekrar eden bulgulardan biridir (12,22-24). SPT'deki performans düşüklüğü hastalığın dönemlerinden bağımsızdır. Klinik olarak remisyonda olduğu düşünülen hastalarda da düşük performans izlenmektedir (25). Bu test ile ilgili olarak ilginç bazı bulgular elde edilmiştir. Eğer şizofrenide dikkatin sürekliliğinde belirli bir sorun olduğunu kabul edecek olur isek testin sonuna doğru hastaların

---

[5]Bu çalışmada SPT kullanılmıştır. Yazarlar en belirgin kaybın bellekte olduğunu iddia ederken dikkati dışlamışlardır. Dikkatinde ölçüldüğü çalışmalarda (37) dikkatin de bellek kadar etkilendiği görülmektedir.

daha fazla hata yapmasını bekleriz. Ancak, hastalarda testin sonuna doğru izlenen hata payındaki yükselme kontrol grubundan daha yüksek değildir. Bu sonuç hastaların dikkatlerindeki problemin zamandan ve yorulmadan bağımsız olduğunu göstermektedir.

Seçici dikkat, sürekli dikkatten ayırt edilmelidir. Seçici dikkatte kişinin çevrede başka uyaranlar olduğu halde belirli uyaranlara odaklanması beklenmektedir. Şizofreni hastalarında seçici dikkat ile de sorunlar olduğu bildirilmiştir (26). Bu durumun latent inhibisyon ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Yüksek risk gruplarında yapılan çalışmalarda SPT'nin basit formlarının kullanılması durumunda, kontroller ile risk altındaki çocukların performansları arasında belirli bir fark izlenmemiştir (22). Fark oluşmaması testin basitliğinden kaynaklandığı düşünülerek testte bazı görsel modifikasyonlara gidilmiştir. Bu değişiklikler ile New York ve Minnesota çalışmalarında farklar elde edilmiştir. Burada yapılan değişiklik, hastalara dikkat süreci dışında kısa dönemli ve özellikle faal bellek için yük getirmektedir (27-29). Çalışmaların bir kısmında kontrol grubu olarak diğer psikiyatrik hastalıklar için risk altında olan kişiler kullanılmıştır. Bu kontrol gruplarında, duygudurum bozuklukları da dahil olmak üzere SPT'de izlenen performansları risk altında olmayan kişilerden daha farklı çıkmamıştır.

III. Bellek

Bellek, üzerinde çalışılması en zor alanlardan bir tanesidir. Bunun en önemli nedeni belleğin alt grupları çok iyi ayrıştırılamamasıdır. Diğer yandan bellek işlevlerini test ederken öğrenme işlevini bellek işlevlerinden ayırt etmek son derece güçtür. Belleği değişik açılardan bölmek mümkündür. Bu bölünmelerden bir tanesi, belleği sözel ve sözel olmayan şeklinde bölmektir. Her ne kadar Bleuler hastaların sözel bellek işlevlerinde ciddi bir sorun olmadığını düşünmüş ise de yapılan çalışmalarda, şizofreni tanısı almış kişilerin sözel belleklerinde ciddi performans kayıpları olduğu gösterilmiştir (30). Daha ayrıntılı çalışmalarda ise sözcüklerin geri çağrılmasında sorunların sözcük tanımadaki sorunlardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir (31-33). Buradaki temel sorunun kodlama ve kodlama sonrası geri çağrılma düzeyinde olduğu düşünülmektedir. Hastalığın kronikleşmesi ile kodlama sonrası sorunlar ortaya çıkmaktadır (34).

Saykin ve arkadaşları ilaç kullanmayan hastaların bütün bilişsel işlevlerini yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri eşitlenmiş kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve en belirgin performans kaybının sözel bellekte olduğunu görmüşlerdir (35). Bu bulgular tedavi almamış ilk epizod şizofreni hastalarında da tekrar edilmiştir

(36). Hastaların takiplerinde belirgin değişiklik izlenmemektedir (37). Gur ve arkadaşlarının uzun süreli yaptıkları çalışmalar sonucunda bilişsel işlevlerde izlenen kayıplar ile beyin parenkiminde izlenen değişiklikler arasında düşük bir ilişki bulmuşlardır (38-40). Bu düşük ilişkinin belirtilerin tamamını açıklayamayacağını ve bazı beyin bölgelerinin bu kayıplara yol açan beyin bölgelerini telafiye yönelik daha fazla çalıştığını iddia etmişlerdir (41).

Ayrıntılı olarak belleği inceleyecek olur isek, belleğin 'implicit' ve 'explicit' formları olduğunu görmekteyiz. 'Explicit' bellek, bilinçli olarak hatırlanan ve kelimelere dökülen yaşanan ve kaydedilen olaylar veya zihinsel süreçlerdir. ''ddmplicit' bellek ise bilinçli düzey dışında gerçekleşir. Bir kelime listesi okuyarak hatırlamak, bir resim hakkında hikaye anlatmak, bir tezi sunmak birer 'explicit' bellek görevidir. Bisiklet kullanmayı öğrenmek ve yerine getirmek ise 'implicit' belleğin bir işlevidir. 'Explicit' bellek sözel akıcılık testleri ile sınanırken, 'implicit' bellek ise genellikle motor testler ile sınanmaktadır. Yukarda belirttiğimiz gibi şizofreni hastalarında 'explicit' bellekte belirgin kayıplar olduğu halde "Pursuit Rotor Test" ile yapılan çalışmalarda belirgin bir kayıp ile karşılaşılmamıştır (42).

Explicit bellek içinde yer alan semantik bellek yüklendiği işlemler nedeniyle bilişsel işlemlerde son derece önemli bir yer tutar. Semantik bellek, kelimelerin kendisi ve anlamının depolandığı yerdir. Aynı zamanda bu kelimelerin dışarıdaki nesnelerle ilişki kurulmasında görevler üstlenmiştir. Semantik bellekte, sık ve beraber kullanılan kelimelerin yakın olarak gruplandığı düşünülmektedir. Semantik belleğin temporal lob yapıları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Semantik bellek sorunlarının şizofrenide önemli bir yer tuttuğu önceden beri bilinmektedir (43,44). McKay ve arkadaşları (45) şizofreni hastalarında semantik alandaki performanslarının Alzheimer hastalarından farklı olmadığını bulmuşlardır. Semantik bellekteki sorunlar formel düşünce bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (44).

Şizofrenide üzerinde en fazla çalışılan bellek alt tiplerinden bir tanesi faal bellektir. Faal bellek kısa süreli belleğin bir işlevidir. Faal bellekte sadece kısa süreli işimize yarayacak ve uzun süre kaydetmemize gerek kalmayacak bilgileri saklarız. Faal belliğin kapasitesi oldukça sınırlıdır ve ancak 6-7 kadar bilgiyi saklayabilir. Bir arkadaşımızı telefon ile aramadan önce numarasını rehberden bulmamız sonrasında telefona kadar gidene kadar belleğimizde saklamamız faal bellek için iyi bir örnektir. Her ne kadar faal bellek oldukça sınırlı bir kapasiteye sahip ise de bilgilerin kategorize edilmesi bu kapasiteyi artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda faal bellek kullanımı sırasında prefrontal kortekste bir grup

nöronun devamlı surette ateşlendiği görülmektedir (46,47). Faal bellekte tutulan bilgiye gereksinim ortadan kalktığında ateşlenmiş olan nöronların söndüğü görülmektedir (48-49). Yönetsel işlevlerin gerçekleşmesi için aynı anda çok sayıda bilginin zihne çağırılması ve zihinde tutulması gerekmektedir. Bu nedenle faal bellek yönetsel işlevlerin gerçekleşmesi için son derece önemlidir.

Faal bellek hem sözel hem de görsel-uzaysal olarak test edilebilir. Uzaysal test yöntemleri havyan deneyleri için uygun testlerdir. Gerek uzaysal gerekse sözel faal bellek testlerinde şizofreni hastalarında, sağlıklı deneklere göre performans düşüklüğü bulunmuştur (47).

Sonuç olarak, şizofrenide bellek işlevlerinde bir kayıp izlenmektedir. Bu kayıp kelimelerin kodlanmasında, geri çağrılmasında ve semantik organizasyonda meydana gelmektedir. Kelimelerin tanınmasında ise belirgin bir patoloji izlenmemektedir veya bu alandaki performans düşüklüğü istatistiki bir anlama ulaşamamaktadır. Bellek ile ilgili diğer bir sorun alanı ise faal bellektir. Şizofrenide hem sözel hem de uzaysal bellek işlevlerinde belirgin bir patoloji izlenmektedir.

IV. Yönetsel İşlevler

Bu yüzyılın başlarına kadar prefrontal korteks işlevleri hakkında çok az bilgiye sahiptik. Bir demiryolu işçisinin yaşadığı bir kaza bize beynin bu bölgesi hakkında daha fazla bilgi edinmemizi sağladı. Prefrontal korteksin bugün artık yönetsel işlevler olarak adlandırdığımız bir seri işlevler gerçekleştirdiğini biliyoruz. Bu işlemler planlama, sıralama, problem çözme, bilişsel geçişi sağlama, iki veya daha fazla konu arasında ilişki kurmaktır. Kurt Goldstein (50) bir yönetsel işlev olan soyut düşünce kaybının şizofreninin en önemli belirtisi olduğunu ileri sürmüştür.

Wisconsin Kart Eşleme testi (WKET) şizofrenide yönetsel işlevleri değerlendirmek amacı ile en sık kullanılan araçtır. WKET için soyutlama, gruplandırma ve sıralama gibi işlevlere gereksinim duyulur; ayrıca kişinin kendi tepkisini takip etmesi gerekmektedir (51). Deneğe kartları renk, şekil veya sayı özelliklerinden bir tanesi referans alınarak eşlemesi istenir. Her doğru veya yanlış eşlemesi durumunda kendisine bu durum bildirilir. Her 10 kartta bir eşleme için geçerli olan referans değiştirilir ve deneğe bu durum haber verilmez ama yapacağı eşlemenin yanlış olması durumunda bildirilir. Deneğin en kısa süre içinde yeni referansı bulması beklenir.

Şizofreni hastalarında WKET ve diğer yönetsel işlevleri ölçen testlerde

performans düşüklüğü izlenmektedir. (52). Yönetsel işlevler sırasında sağlıklı kişiler prefrontal kortekslerini aktive edebilirken, şizofreni hastalarında bu aktivasyon izlenmez (53).

V. Zeka

Zeka ölçümleri yukarıda bahsedilen bilişsel işlevler gibi beyin belli anatomik yapılarını içeren işlevler yerine genel işlevlerin hepsi hakkında bilgi vermektedir. Şizofreni hastalarında, çevresel ve ailesel değişkenlerde dikkate alındığında beklenenden daha düşük IQ skorları elde edilmektedir (54). Bu skorlar hastalığın seyri süresince genel olarak değişmezler (55,56).

VI. Göz kırpma hareketleri

Sessiz ve sakın bir odada otururken ani yüksek bir ses, irkilmemize ve göz kırpma hareketini gerçekleştirmemize neden olur. Göz kırpmanın şiddeti irkilmenin şiddetini yansıtmaktadır. Eğer önden daha düşük genlikte bir ses duyarsak, irkilme şiddetimiz çok daha düşük olacaktır. Ancak, şizofreni hastalarında ilk ses sonrası yüksek seste oluşan irkilmede azalma görülmez (57). Bu basit gibi görünen fizyolojik işlev aslında duyusal filtreleme (sensory gating) işlevini yansıtmaktadır ve şizofreni hastalarında bu işlev büyük ölçüde çalışmamaktadır (58). Daha önce de bahsettiğimiz gibi şizofreni tanısı alan kişiler hem içeriden hem de dışarıdan gelen yoğun uyaran bombardımanı altında kalmaktadırlar.

VII Motor İşlevler

İstemli ve istemsiz anormal motor hareketlerin şizofrenide yaygın olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı istemsiz hareketler nedeniyle birçok araştırma yapılmış olmasına karşın, şizofreninin bir parçası olarak motor hareketler daha az ilgi çekmiştir.

Şizofrenik hastalarda tekrarlayıcı hareketler sırasında (parmak vurma testi gibi) yavaşlama ortaya çıkmakta ve bu yavaşlama motor hareketin zorlaşması ve karmaşıklaşması ile birlikte artmaktadır. Hastalar basit bir motor hareket yaptıkları zaman (butona basma gibi), fiziksel eforları süreklilik gösterememekte ve düzensiz olmaktadır (59).

Elektrofizyolojik çalışmalardan da motor işlev bozukluğuna ait çeşitli kanıtlar elde edilmiştir. İstemli bir ödevi yerine getirirken motor hareketin başlamasından önceki hazırlık dönemi şizofrenik hastalarda kontrollere göre daha uzun bulunmuştur (60).

Şizofrenik hastaların hareketleri gözle izlemede başarısız oldukları çok önceden beri bilinmektedir. Bu hareketleri izlemedeki başarısızlığın şizofrenide önemli bir defisiti gösterdiği ve psikotik semptomların oluşumuna karışan mekanizmalardan biri olabileceği ileri sürülmüştür. Motor anormallikler, yavaşlama ve ardarda gelen hareketlerde normal seçiciliğin kaybında daha belirgin olmaktadır. Şizofrenik hastaların grafomotor ödevlerde belirgin hatalar yaptıklarına dair çalışmalar vardır (61). Şizofrenide motor anormallikle ilgili en çok okulomotor sistem üzerinde çalışılmıştır. Bir objeyi gözle izlemeleri istendiği zaman şizofrenik hastalar çeşitli anormallikler göstermekte, hedefin hızına uymakta başarısız olmaktadırlar (62).

C. Bilişsel İşlevlerin Klinik Bulgular ile İlişkisi

Şizofrenide bilişsel bozulmanın klinik semptomlarla ilişkisi de ilgi odağı olmuştur. Şizofrenik hastaların çeşitli alt grupları bilişsel işlev bozukluğu yönünden karşılaştırılmıştır. Özellikle paranoid şizofrenili hastaların diğer şizofreni tiplerine göre daha az bilişsel bozulma gösterdikleri düşünülmektedir.

Pozitif ve negatif şizofreninin karşılaştırması da çok yapılmıştır. Sıklıkla negatif semptomlu hastaların daha belirgin bilişsel işlev bozukluğu gösterdiğine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. Birçok çalışmada pozitif semptomlar bilişsel işlevlerle ilişkisiz iken, negatif semptomların kötü bilişsel performansla ilişkisi olduğu yönünde bulgular elde edilmektedir (63,64). Şizofreni semptomları ile bilişsel işlevlerin alt gruplarında farklı sonuçlar elde eden çalışmalar da vardır. Berman ve arkadaşlarının (65) yaptıkları bir çalışmada, negatif semptom skorları yüksek hastalar yönetsel işlevlerde daha fazla bozulma gösterirken, pozitif semptomları ön planda olan hastalar dikkatle ilişkili testlerde daha belirgin bir bozulma göstermiştir. Negatif semptomlar ile bilişsel işlev bozukluğu arasında ilişki bulamayan çalışmalar da vardır (66).

Tüm bu bulgulara karşın genel eğilim şizofrenideki bilişsel işlev bozukluğunun semptomlardan bağımsız olduğudur. Çünkü yukarıda da belirttiğimiz gibi şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun klinik semptomların ortaya çıkmasından daha önce mevcut olduğu ve psikotik semptomlardaki akut alevlenmenin düzeltilmesinden sonra bile dirençli oldukları bilinmektedir (67,68). Bilişsel bozukluk, şizofreni semptomlarından bağımsız, birincil, yaygın bir defisittir ve semptomlar düzeldiğinde de devam etmektedir (70). Goldberg ve arkadaşları (69), klozapinle tedavi ettikleri şizofrenik hastalarda psikotik semptomlarda düzelme olmasına karşın, bilişsel işlev bozukluğunun bu düzelmeye eşlik etmediğini bildirmişlerdir.

Tüm bu veriler bilişsel bozukluğun şizofreninin diğer klinik bulgularından büyük ölçüde bağımsız olduğunu göstermektedir. Tedavi ile psikotik semptomlar düzeltilmesine rağmen bilişsel işlev bozukluğunun devam etmesi hastanın yeniden topluma kazandırılmasında bir engel olabilir. Şizofrenik hastalardaki bilişsel işlev bozukluğunun kişinin sosyal ve mesleki yeteneklerini olumsuz etkilediği, ayrıca yaşam kalitesini de önemli derecede bozduğu gösterilmiştir (71). Bu durum şizofreninin erken dönem tedavisinin ve ilaç seçiminin önemini daha da arttırmaktadır.

D. Şizofrenide bilişsel işlev kayıpları ile ilgili modeller

Şizofrenide bilişsel işlevlerdeki kayıpların niteliksel ve niceliksel boyutları hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Bu bilgilerden edindiğimiz izlenim genel bir bilişsel yıkım yerine bazı alanlarda belirgin olan bir kaybın söz konusu olduğudur. Dikkat, faal bellek ve sözel hafıza alanlarındaki kayıpların diğer alanlardakinden daha fazla olması bu düşüncenin en önemli temelini oluşturmaktadır.

E. Şizofreniye yatkınlığın doğası

Yukarıda kısmen ayrıntıları verilmiş olan çalışmalar sonucunda 3 testin hastalar remisyonda iken, birinci derece akrabalarında ve şizofreni spektrumunda olan kişilerde bozuk olduğu görülmektedir (Tablo 1). Bu testlerden geriye doğru maskeleme testi ve SoA, algının erken işlenmesi ile ilgili testlerdir. Diğer bir test olan SPT ise dikkat ve dikkatin sürekliliği ile ilgilidir. Bu testte de uyaran çok kısa bir süre verilmekte ve uyaranın erken dönemde doğru bir şekilde işlenmesi beklenmektedir (72). Bununla beraber birinci derece akrabalarda hata oranı zamandan bağımsız olarak gelişmektedir. Halbuki eğer sorun dikkatin kendisi ile ilişkili olsaydı dikkatin azaldığı testin son dönemlerinde kişilerin daha fazla hata yapmasını beklerdik.

Tablo 1: Şizofreniye yatkınlığı yordayan testlerin geçerliliği

Ölçüm	Semptomatik remisyon döneminde bilişsel yetersizlik	Şizofreni için yüksek risk taşıyan kişilerde bilişsel yetersizliğin varlığı	Hastaların kardeşlerinde ya da ebeveynlerinde bilişsel yetersizliğin varlığı	Şizotipal kişilerde bilişsel yetersizlişin varlığı
Sürekli preformans testi	Evet	Evet	Evet	Evet
Span of apprehension	Evet	Evet	?	Evet
Geriye doğru maskeleme	Evet	?	Evet	Evet

F. antipsikotik ilaçların bilişsel işlevlerle ilişkisi

İlk antipsikotik ilaç 1950'lerde antihistaminik olarak geliştirilen klorpromazin olmuştur. Bundan sonra birçok antipsikotik ilaç (haloperidol, flufenazin, perfenazin, tioridazin gibi) geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılmıştır. Günümüzde klasik antipsikotikler olarak adlandırılan bu ilaçlar temel antipsikotik etkilerini dopamin-2 (D_2) reseptör antagonizmi ile sağlamaktadır. Ayrıca değişik ilaçlarda farklı etkinlikte olmak üzere antikolinerjik, antihistaminik ve antiadrenerjik etkileri bulunmaktadır. Klasik antipsikotik ilaçlar D_2 blokajı ile 4 farklı yolakta etki göstermektedir. Mezolimbik yolaktaki etkileri şizofreninin pozitif semptomlarını düzeltmek gibi istenen bir etki iken, mezokortikal yolaktaki etkileri negatif semptomlarda kötüleşme ya da etkisizlik, nigrostriatal yolaktaki etkileri ise ekstrapiramidal sendrom (EPS) yan etkileriyle sonuçlanmaktadır. Tuberoinfundibular yolaktaki blokaj ise endokrin yan etkilerinden (hiperprolaktinemi) sorumludur.

Yeni geliştirilen atipik antipsikotik ilaçlar (klozapin, risperidon, olanzapin gibi) serotonin-dopamin antagonisti olarak da bilinmektedir. Bu ilaçlar D_2 reseptörlerini olduğundan daha fazla $5HT_{2A}$ reseptörlerini bloke ederler. Bu özellikleri nedeni ile klasik antipsikotiklerin tersine şizofrenide negatif semptomlar üzerine daha etkili olmaları ve EPS yan etkilerine yol açmamaları ya da çok az yan etki ortaya çıkarmalarından dolayı atipik antipsikotikler olarak adlandırılmışlardır.

Şizofreni hastalarında klasik antipsikotik ilaçların bilişsel etkileri

Birçok hastada klasik antipsikotik ilaçlarla psikotik semptomlarda azalma olmakla birlikte bu ilaçların bilişsel defisitleri düzelttikleri şüphelidir. Şizofrenik hastalar kendi bakımlarını sağlamada, sosyal ilişkilerinde ve çalışma yeteneklerinde kronik yetersizlikler göstermektedir. İlaç almayan hastalarda bilişsel işlevlerde görülen bozukluk hastalığa bağlanabilir. Antipsikotik ilaçların bilişsel performans üzerine etkileri ise hala açık değildir. D_2 antagonisti olan klasik antipsikotiklerin şizofreninin pozitif semptomlarında azalma kaydettiği ve aynı azaltıcı etkiyi negatif semptomlar üzerinde yeterince gösteremediği bilinmektedir; ayrıca klasik antipsikotiklerin kendi başlarına çeşitli bilişsel bozukluklara yol açtıkları ya da mevcut bilişsel işlev bozukluklarını kötüleştirdikleri düşünülmektedir (73,74). Klasik antipsikotiklerle akut tedavide dikkat ve motor davranışlarda (parmak vurma gibi) kötüleşme görülmüştür (74-76). Bununla birlikte bu kötü etkiler kronik tedavide azalabilir. SPT ile yapılan bazı çalışmalarda hastalar yeterli düzeyde olmasa da ilerleme göstermişlerdir (74, 76).

Şizofrenideki bilişsel işlev bozukluğunda klasik antipsikotiklerin etkisini araştıran birkaç uzun dönem izleme çalışması da yapılmıştır. Çalışmaların çoğunda klasik antipsikotiklerin kısa dönem faal bellek üzerinde ve uzun dönem belleğin geri çağrılmasında iyileştirici bir etkileri görülmemiştir (74,77). WCST, Digit Symbol Test ve Stroop Test gibi yönetsel işlevleri gösteren testlerde klasik antipsikotik tedavisi ile ilerleme kaydedilememiştir (77,78). Buna karşın SPT ve WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale)''fdn bazı alt testlerinde klasik antipsikotiklerle uzun tedavi döneminde gelişmeler sağlandığı bildirilmiştir (79). Sweeney ve arkadaşları (80) yapmış oldukları 1 yıllık bir takip çalışmasında klasik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofrenik hastaların bazı bilişsel işlevlerde (psikomotor hız, dikkat ve sözel bellek) iyileşme gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Araştırmacıların düşüncesine göre bu düzelme tedavinin ilerleyen dönemlerinde ilaç dozunun azaltılmasına bağlıdır, ayrıca şikayeti olmayan, ilaç almayan hastalarda da bu düzelme gözlenmiştir.

Klasik antipsikotiklerle elde edilen bu çelişkili sonuçlar birçok metodolojik eksiklikten kaynaklanmaktadır. Çalışmaların çoğunda plasebo veya kontrol grubunun olmaması, ilaçtan arındırma dönemlerinin yetersiz olması, denek seçimlerinin rastgele yapılmaması, çoklu ilaç kullanımı gibi metodolojik eksiklikler bulunmaktadır. Bunun dışında klasik antipsikotiklerin EPS yan etkilerinin bilişsel işlevlerle etkileşimini yalıtmak ve bilişsel işlevlerdeki değişikliğin semptomlardaki düzelmeden ne kadar bağımsız olduğunu ayırt etmek oldukça güçtür.

Sonuç olarak her ne kadar bazı bilişsel testlerde düzelme sağladıkları bildirilse de klasik antipsikotikler şizofreninin pozitif semptomları üzerinde sağlamış oldukları olumlu etkiyi, negatif semptomlarda ve daha belirgin olarak bilişsel işlev bozuklukları üzerinde gösterememektedir.

Şizofreni hastalarında atipik antipsikotiklerin bilişsel etkileri

Şizofrenide bilişsel işlevler üzerine etkisi en fazla araştırılmış olan atipik antipsikotikler klozapin ve ondan sonra risperidon olmuştur. Klozapinin tedaviye dirençli olgularda şizofreninin pozitif, negatif ve dezorganizasyon semptomları üzerinde oldukça başarılı sonuçlar göstererek klasik antipsikotiklerden farklı bir profil çizmesi, atipik antipsikotiklerin bilişsel işlev bozuklukları üzerinde de etkili olabileceği düşüncesini güçlendirmiştir (81).

Hagger ve arkadaşları (82) klozapin tedavisi alan 36 tedaviye dirençli şizofreni hastasının bilişsel işlevlerini inceledikleri çalışmalarında 6 haftalık tedavi

sonunda bellek ve dikkat fonksiyonlarında düzelme bulmuşlardır. Altı aylık tedaviden sonra ise hastalar anlamlı olmasa da birçok bilişsel işlev bozukluğunda düzelme eğilimi göstermiştir. Başka birçok çalışmada da klozapinin bilişsel işlevler üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Özellikle uzun dönem klozapin tedavisinin etkileri daha olumlu sonuçlar vermektedir. Klozapin genellikle sözel ifade düzgünlüğü, dikkat, reaksiyon zamanı, yönetsel işlevler gibi bilişsel alanlar üzerinde olumlu bir etki sağlamaktadır (83-86).

Tüm bu çalışmalardaki olumlu etkisine karşın çok az çalışmada klozapinin etkisiz olduğu bildirilmiştir. Goldberg ve arkadaşları (70) yaptıkları çalışmada klozapin alan hastalarda psikotik semptomlarda iyileşme saptarken bilişsel işlev bozukluklarında değişiklik gözlememişlerdir. Klozapinden önce klasik antipsikotikler almakta olan bu hastaların bilişsel işlevlerinde 15 aylık bir klozapin tedavisinden sonra bile anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Ayrıca klozapin tedavisine rağmen klinik semptom skorları değişmeyen veya kötüleşen hastaların bilişsel işlevlerinde de bir fark tespit edilmemiştir.

Risperidon da şizofreninin hem pozitif hem de negatif semptomları üzerine etkili olan ve EPS yan etkileri çok az olan başka bir atipik antipsikotiktir. Gallhofer ve arkadaşları (87) yaptıkları çalışmada şizofreni hastalarında ilk epizodlarında risperidon ve zotepin alanlarla kronik şizofreni olup akut alevlenme döneminde risperidon, klozapin ve zotepin alanları, ayrıca her iki gruptan (ilk epizod ve kronik şizofreninin akut alevlenme dönemi) ilaç almayan hastaları karşılaştırmışlardır. Kronik ve ilk epizod hastaların her ikisi de almakta oldukları atipik antipsikotiklerle uyanıklık ve mental kontrol performansında ilerleme göstermiştir, ilk epizod hastalarında daha fazla düzelme gözlenmiştir. Bu hastalar sağlıklı kontrollere yakın bir performans ortaya koymuştur. Atipik antipsikotikler çalışan belleği etkilememiştir. Hastaların planlama, problem çözme gibi yüksek bilişsel işlevleri değerlendirildiğinde atipik antipsikotik alan hastalar tedavi görmeyenlere göre ilerleme göstermiştir, ancak bu ilerleme sağlıklı kontroller düzeyine ulaşamamıştır.

Elli dokuz şizofreni hastasının 8 hafta boyunca risperidon veya haloperidol ile tedavi edildiği çift-kör, randomize bir çalışmada sözel faal bellekte risperidonun haloperidolden daha yararlı olduğu görülmüştür (88). Bu etkinin haloperidol grubunda tedaviye eklenen antikolinerjiklere veya klinik semptomlardaki düzelmeye bağlı olmadığı bulunmuştur. Semptomlardaki ve bilişsel işlevlerdeki değişiklikler birbirinden bağımsız gelişmektedir.

Daniel (89) kronik şizofrenik bozukluğu olan 14 hastada risperidon ve

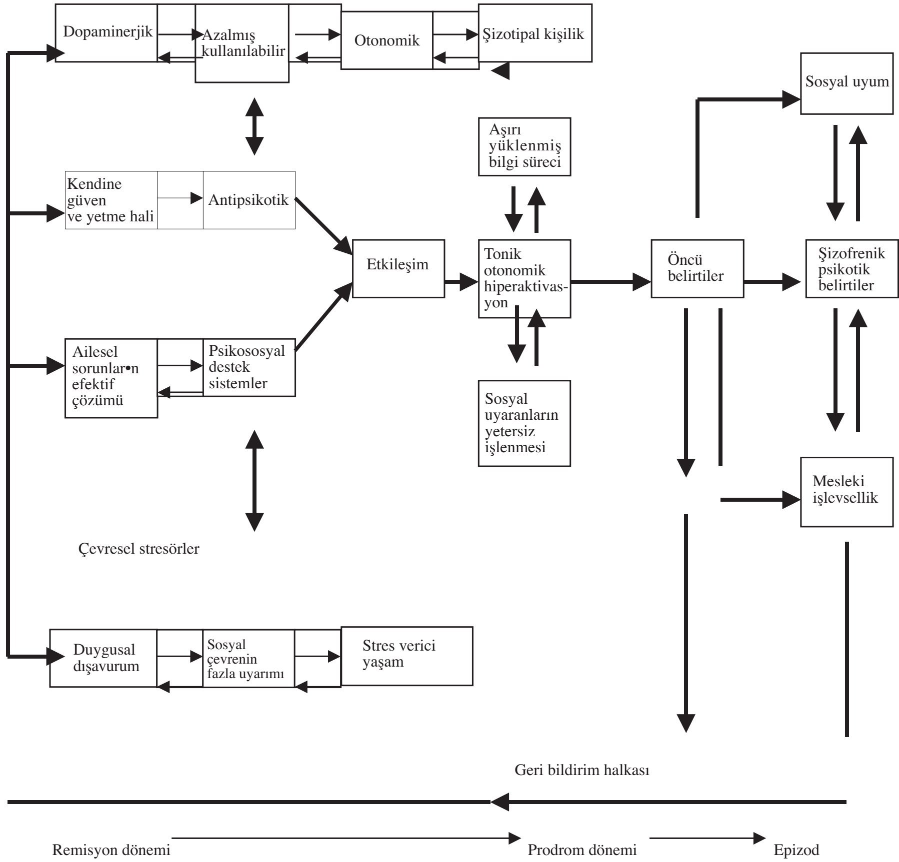
klozapinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini 6 haftalık bir çalışmada karşılaştırmıştır. Her iki ilaç da semptomların kontrolünde eşit etkili bulunmuştur. Bilişsel işlevler üzerindeki etkileri ise farklılık göstermiştir. Klozapin alan hastalar reaksiyon zamanında daha başarılı olurken, risperidon alan hastalarda görsel bellekte daha fazla düzelme gözlenmiştir.

Gallhofer ve arkadaşları (90) yaptıkları bir başka çalışmada ise klozapin ve risperidon alan hastaların hiç ilaç kullanmayan veya klasik antipsikotik ilaçları kullanan hastalara göre bilişsel işlevlerinin daha iyi durumda olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca klasik antipsikotik alan kronik hastalarda daha fazla motor işlev bozukluğu saptanmıştır.

Erciyes Üniversitesi Psikiyatri anabilim dalında 2001 yılında Yabanoğlu en az 2 hafta süreyle ilaç almamış şizofreni hastalarına 6 hafta süresince risperidon 6 mg/gün veya haloperidol 10 mg/gün vermiştir. Hastalardan tedavi öncesinde ve sonrasında bilgisayarda labirent testlerini tamamlamaları istenmiştir (Şekil 3). Labirent testleri bilişsel psikolojide daha çok hayvan çalışmalarında kullanılmıştır. Yakın zamanlarda frontal ve temporal lob lezyonu olan hastalarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılarak insan çalışmalarında da uygulama alanı bulmuştur. Labirent testlerinin bilişsel göstergeleri karışıktır. Labirent çözme çeşitli beyin bölgelerinin işlevsel işbirliğini gerektirmektedir. Özellikle görsel-motor beceriler olmak üzere, görsel-uzaysal bellek, faal bellek, sıralama, planlama, strateji geliştirme gibi yüksek bilişsel işlevlere gereksinim duymaktadır (91). Labirentlerin karmaşıklığı arttıkça tüm bu işlevlerin, özellikle dikkat kapasitesinin artması gerekmektedir. Bu özellikleri nedeni ile labirent testleri bilişsel işlevlerin global olarak değerlendirilmesinde önemli veriler sağlamaktadır.

Bu çalışmada tedavi öncesi dönemde her iki gruptaki hastaların da kontrollere göre bilişsel işlevlerde kötü bir performans gösterdikleri bulunmuştur. Altı haftalık tedavi sonrasında haloperidol grubunda bilişsel işlev testlerinin sonuçlarında anlamlı bir değişiklik olmaz iken risperidon tedavisi alan hastaların bilişsel işlev testlerinde genel bir düzelme gösterdikleri izlenmiştir. Ancak bu düzelme kontrol grubu değerlerine bir çok alanda ulaşamamıştır.

Kişisel Yatkınlık Etkenleri



Şekil 3: Spiral ve kompleks labirentler

E. Sonuç

Şizofrenide birden çok alanda bilişsel kayıp izlenmektedir. En belirgin kayıplar dikkat, sözel bellek, faal bellek ve yönetsel işlevlerde görülmektedir. Genel işlevselliği ve prognozu doğrudan etkilen bu kayıplar tipik antipsikotiklere çok az, atipik antipsikotiklere ise daha fazla cevap vermektedirler. Bununla beraber tedavi ile düzelen bilişsel işlevler hala sağlıklı kontrol değerlerinden daha düşük kalmaktadır. Bilişsel işlevlerin doğasının ve biyolojik kökenlerinin daha iyi anlaşılması ile beraber yeni tedavi çarelerine ulaşmak mümkün olacaktır.

Kaynaklar:

1. Green MF. Interventions for neurocognitive deficits. Schizophrenia Bull 1999; 25 (2):197-200.
2. Kraepelin, E. Dementia praecox and paraphrenia. Huntington, NY: Robert E. Krieger, 1971.
3. Bleuler, E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. New York: Internatıonal Universities Press, 1950.
4. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, ve ark. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? Neuropsychology 1997; 11:437-446.
5. Goldberg TE, Ragland DR, Gold J, ve ark.. Neuoropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1990;47:1066-1072.
6. Kahneman, D. Attention and effort. Englewood Cliffs: Prentice-Hall. Keefe, R.S.E. The contribution of neuropsychology to psychiatry. Am J Psychiatry 1973; 152, 6-15.
7. Cowan, N. Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information – processing system. Psychological Bull 1988;104,163-191.
8. Blanchard, J.J., & Neale. J.M. The neuropsychological signature of schizophrenia: Generalized or differential deficit? Am J Psychiatry 1994;151:40-48.
9. Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Liberman RP, Mintz J. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. Biol Psychiatry 2002;51(12):972-8.
10. Asarnow RF and MacCrimmon DJ. Residual performance deficit in clinically remittedschizophrenia? J Abnorm Psychology 1978;87:597-608.
11. Asarnow RF and MacCrimmon DJ. Span of apprehension deficits during the postpsychotic stages of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1981;38:1006-1011.
12. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, Yee CM and Mintz J. Developmental processes in schizophrenic disorders: Longitudinal studies of vulnerability and strees. Schizophrenia Bull 1992;18:387-425.
13. Asarnow RF, Steffy RA, MacCrimmon DJ and Cleghorn JM. An attentional assessment of foster children at risk for schizophrenia. J Abnorm Psychology 1977;86:267-275.
14. Harvey PD, Weintraub S and Neale, JM. Span of apprehension deficits in children vulnerable to psychopathology: A failure to replicate. J Abnorm Psychology 1985;94:410-413.
15. Asarnow RF, Nuechterlin KH and Marder SR. Span of apprehension performance, neuropsychological functioning, and indices of psychosis-proneness. J Nerv Ment Dis 1983;171: 662-669.
16. Green MF, Nucehterlein KH and Breitmeyer B. Backward masking performance in unaffected siblings of schizophrenia patients: Evidence for a vulnerability indicator. Arch Gen Psychiatry 1997;54:465-472.
17. Saccuzzo DP and Schubert DL. Backward masking as a measure of slow processing in schizophrenia spectrum disorders. J AbnormPsychology 1981;90,305-312.
18. Braff DL. Impaired speed of information processing in nonmedicated schizotypal patients. Schizophrenia Bull 1981;7,499-508.
19. Gold JM, Harvey PD. Cognitive deficits in schizophrenia. Psychiatr Clin North Am 1993;16:295-312.

20. Schreiber H, Stolz-Born G, Kornhuber HH ve ark. Event-related potential correlates of impaired selective attention in children at high risk for schizophrenia. Biol Psychiatry 1992;32:634-651.
21. Braff DL. Information processing and attention dysfunctions inschizophrenia. Schizophr Bull 1993;19:233-259.
22. Nuechterlein KH. Vigilance in schizoprenia and related disorders. In Steinhauer SR, Gruzelier JH and Zubin J (Eds.), Handbook of Schizophrenia (Vol. 5, pp. 397-433).Amsterdam: Elsevier.1991.
23. Orzack MH and Kornetsky C. Attention dysfunction in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1996;14,323-326.
24. Cornblatt BA, Lenzerweger MF and Erlenmeyer-Kimling L. The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizoprenic and depressed patients. Psychiatric Research 1989;98(3):203-8.
25. Steinhauer SR, Zubin J, Condray R, Shaw DB, Peters JL and Van Kammen DP. Electrophysiologial and behavioral signs of attentionaldisturbance in schizophrenics and their siblings. In C.A. Tamminga & S.C. Schulz (Eds.), Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology, Volume 1: Schizophrenia Research (Vol. 1, pp.169-178). New York: Raven Press.1991.
26. Lubow RE and Gewirtz JC. Latent inhibition in humans: Data, theory, and implications for schizophrenia. Psychological Bull1995;117,87-103.
27. Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. Attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity. J Abnorm Psychol 1985;94(4):470-86
28. Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Dworkin RH, Erlenmeyer-KimlingL. Positive and negative schizophrenic symptoms, attention, and information processing. Schizophr Bull. 1985;11(3):397-408.
29. Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Dworkin R and Erlenmeyer-Kimling L. Childhood attentional dysfunction predicts social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. Br J Psychiatry 1992;161 (Suppl. 18):59-64.
30. Nachmani G and Cohen BD. Recall and recognition free learning n schizophrenics. J Abnorm Psychology 1969;74:511-516.
31. Calev A. Recall and recognition in chronic nondemented schizophrenics: The use of matched tasks. J Abnorm Psychology1984;93:172-177.
32. Clare L, McKenna PJ, Mortimer AM and Baddeley AD. Memory in schizophrenia: What is impaired and what is preversed? Neuropsychologia 1993;31:1225-1241.
33. Paulsen JS, Heaton RK, Sadek JR, Perry W, Delis DC, Braff D, Kuck J, Zisook S and Jeste DV. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. J Int Neuropsychol Soc 1995;1,88 99.
34. Green MF. Schizophrenia from a neurocognitive perspective. 1998 A Viacom Company Needhan Heights
35. Saykin AJ, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB and Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. Arch Gen Psychiatry 1991;48,618-624.
36. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P and Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1994;51:124-131.

37. Censits DM, Rangland JD, Gur RC and Gur RE. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. Schizophrenia Res 1997;24:289-298.
38. Gur RE. Left hemisphere dysfunction and left hemisphere overactivation in schizophrenia. J Abnorm Psychology 1977;87:226-238.
39. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Galllacher F, Cannon T, Bilker W and Gur RC. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. Arch Gen Psychiatry 1998;55:145-152.
40. Kareken DA, Gur RC, Mozley PD, Mozley LH, Saykin AJ, Shtasel DL and Gur RE. Cognitive functioning and neuroanatomic volume measures in schizophrenia. Neuropsychology 1995;9:211-219.
41. Mozley LH, Gur RE, Mozley PD and Alavi A. The relationship between verbal memory performance and the cerebral distribution of FDG in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 1996;40:443-451.
42. Granholm E, Bartzokis G, Asornow RF and Marder SR. Preliminary associations between motor procedural learning, basal ganglia T2 relaxation times, and tardive dyskinesia. Psychiatry Res: Neuroimaging 1993;50:33-44.
43. Feinstein A, Goldberg TE, Nowlin B and Weingberger DR. Types and characteristics of remote memory impairment in schizophrenia. Schizophrenia Res 1998:56:155-161.
44. Goldberg TE, Aloia MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D and Weinberger DR. Cognitive substrates of thought disorder, I: the semantic system. Am J Psychiatry 1998;155,1671-1676.
45. McKay AP, McKenna PJ, Bentham P, Mortimer AM, Holberry A and Hodges JR Semantic memory is impaired in schizophrenia. Biol Psychiatry 1996;39:929-937.
46. Goldman-Rakic PS. Working memory and the mind. Mind and brain: Readings from Scientific American Magazine (pp.67-77). New York: W.H. Freeman & Co. 1993.
47. Goldman-Rakic P. Working memory dysfunction in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:348-357.
48. Goldman-Rakic PS. Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia:The relevance of working memory. In B.J. Carroll & J.E. Barret (Eds.), Psychopathology and the brain (pp.1-23). New York: Raven Press. 1991
49. Fuster JM. The prefrontal cortex: Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. (2nd ed.). New York: Raven Press. 198950.)Goldstein K. Concerning the concreteness in schizoprenia. J Abnorm Soc Psychol 1959;59:146-148.
51. Cohen JD, Servan Schreiber D. Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. Psychol Rev 1992;99:45-77.
52. Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH and Podd MH. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizoprenia? A controlled study of teaching the study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. Arch Gen Psychiatry 1987;44:1008-1014.
53. Weinberger DR, Berman KF and Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateralprefrontal cortex in schizophrenia. Arch of Gen Psychiatry. 1986;43:114-124
54. Aylward E, Walker E and Bettes B. Intelligence in schizophrenia: Metaanalysis of the research. Schzophrenia Bull 1984;10:430-459.
55. Goldberg TE, Hyde TM, Kleinman JE and Weinberger DR. Course of schizophrenia: Neuropsychological evidence for a static encephalopaty. Schizophrenia Bull 1993;19: 797-804.

56. David AS, Malmberg A, Brandt L, ve ark.. IQ and risk for schizophrenia: A population-based cohort study. Psychol Med 1997; 27:1311-1323.
57. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I and Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. Psychophysiology 1978;15:339-343.
58. Dawson ME, Hazlett EA, Filion DL, Nuechterlein KH and Schell AM. Attention and schizoprenia: Impairend modulation of the startle reflex. J Abnorm Psychology 1993;102:633-641.
59. Vrtunski PB, Simpson DM, Weiss KM, ve ark.. Abnormalities of fine motor control in schizophrenia. Psychiatry Res 1986;18:275-284.
60. Singh J, Knight RT, Rosenlicht N, ve ark.. Abnormal premovement brain potentials in schizophrenia. Schizophrenia Res 1992;8:31-41.
61. Bilder RM, Goldberg E. Motor perseveration in schizophrenia. Arch Clin Neuropsychol 1987;2:195-214.
62. Levy DL, Holzman PS, Matthysse S, ve ark.. Eye tracking dysfunction and schizophrenia: a critical perspective. Schizophrenia Bull1993;19:461-536.
63. Goldstein G, Zubin J. Neuropsychological differences between young and old schizophrenics with and without associated neurological dysfunction. Schiz Res 1990; 3:117-126.
64. Harvey PD, Jacobsen H, Mancini D, Parrella M, White L, Haroutunian V, Davis KL. Clinical, cognitive and functional characteristics of long-stay patients with schizophrenia: a comparison of VA and state hospital patients. Schizophr Res. 2000;25:43(1):3-9.
65. Berman I, Viegner B, Merson A, ve ark.. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. Schizophr Res 1997;3:25(1):1-10.
66. Rubin P, Holm A, Moller-Madsen S, ve ark.. Neuropsychological deficit in newly diagnosed patients with schizophrenia or schizophreniform disorder. Acta Psychiatr Scand 1995; 92(1):35-43.
67. Bilder RM, Lipschutz Broch L, Reiter G, ve ark.. Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: Evidence for progressive deterioration. Schizophr Bull 1992;18:437-448.
68. Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, ve ark.. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. Am J Psychiatry1992;149:898-903.
69. Laws RL, McKenna PJ. Psychotic symptoms and cognitive deficits:What relationship? Neurocase 1997;3:41-49.
70. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, ve ark.. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients whith schizophrenia. Br J Psychiatry 1993;162:43-48.
71. Davidson M, Keefe RS. Cognitive impairment as a target for pharmacological treatment in schizophrenia. Schizophr Res 1995;17:123-129.
72. Nuechterlein KH and Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenia disorders.Schizophrenia Bulletin1984;10:160-203.
73. King DJ. Psychomotor impairment and cognitive disturbances induced by neuroleptics. Acta Psychiatr Scand 1994;380(Suppl.38):53-58.
74. Cassens G, Inglis AK, Applebaum PS, ve ark.. Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients.Schizophrenia Bull 1990;16:477-499

75. King DJ. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. B J Psychiatry 1990;157:799-811.
76. Bilder RM, Turkel E, Lipschutz Broch L, ve ark.. Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions.Psychopharmacology Bull 1992;28:353-366
77. Madallia A, Gold J, Merriam A. The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. Arch Clin Neuropsychology 1988;3:249-271.
78. Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: II. Role of neuroleptic treatment, attention and mental effort. Arch Gen Psychiatry 1986;43:126-135.
79. Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. J Abnorm Psychology 1989;98:367-380.
80. Sweeney JA, Keilp JG, Haas GL, ve ark.. Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia. Psychiatry Res 1991;37:297-308.
81. Meltzer HY. Dimensions of outcome with clozapine. B J Psychiatry 1992;160(Suppl. 17):46-53.
82. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, ve ark.. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. Biol Psychiatry 1993;34:702-712 .
83. Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. J Clin Psychiatry 1994;55(Suppl.B):82-87.
84. Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. Biol Psychiatry 1994;36:717-725.
85. Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M, ve ark.. The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. Neuropsychopharmachology 1996;15:361-369.
86. Fuji DEM, Ahmed I, Jokumsen M, ve ark.. The effects of clozapine on cognitive functioning in treatment-resistant schizophrenic patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosciences 1997;9:240-245.
87. Gallhofer B, Bauer U, Gruppe H, ve ark.. First episode schizophrenia:the importance of compliance and preserving cognitive function.J Prac Psychiatry Behavioral Health 1996;2:16-24.
88. Green MF, Marshall BD, Wirshing MD, ve ark.. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? Am J Psychiatry 1997;154:799-804.
89. Daniel DG. Comparison of risperidone and clozapine on clinical cognitive functions in psychotic disorders. Biol Psychiatry1994;35:667.
90. Gallhofer B, Bauer U, Lis S, ve ark. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. Eur Neuropsychopharmachology 1996;6(Suppl. 2):13-20.
91. Kern RS, Green MF, Marshall BD, ve ark.. Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. Biological Psychiatry 1998;44:726-732.

Bu yazının yazılması sırasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr Fisun Akdeniz'e teşekkür ederiz.

1 Normal bilişsel sürecin ve terminolojinin daha iyi anlaşılması için Kaplan and Sadock's Textbook of Psychiatry de "Algı ve Biliş" isimli bölüme bakılabilir.

2 Bugün için faal belleğin anatomik önemli oranda prefrontal kortekste yerleştiği bilinmektedir. İşlev olarak diğer kısa süreli bellek işlevlerinden daha farklı işlevler yerine getirmektedir. Uzun süreli bellek ise daha yaygın bir anatomik yerleşim göstermektedir.

3 Elektrofizyolojik çalışmalar şizofrenide hem erken hem de geç dönemde ilgi işleme süreçleri olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, bilişsel işlevlerdeki kayıpların erken dönemlerde oluşan patolojilerin geç dönemdeki işlemeyi bozduğu düşüncesini desteklememektedir. Elektrofizyolojik veriler bu kitabın bir başka bölümünde verilmektedir.

5 Bu çalışmada SPT kullanılmıştır. Yazarlar en belirgin kaybın bellekte olduğunu iddia ederken dikkati dışlamışlardır. Dikkatinde ölçüldüğü çalışmalarda (37) dikkatin de bellek kadar etkilendiği görülmektedir.

İNDEKS

Sayı

C-Ç

E

F

O-Ö

T

U-Ü

Araştırma ve Klinik Uygulamada

BİYOLOJİK PSİKİYATRİ

2. Cilt, 3. Baskı
ŞİZOFRENİ, Tedavi

Doç. Dr. M. Emin CEYLAN   Prof. Dr. Mesut ÇETİN

Üçüncü Baskı
2005, İstanbul

Araştırma ve Klinik Uygulamada
Biyolojik Psikiyatri
Şizofreni

2.Cilt, 3. Baskı

Yalıncı
Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

ISBN: 975 - 95382 - 0 - 2 (Tk.No)
975 - 95382 - 1 - 0 (1. Cilt)

Sevgili Annem
Hatice Bodur'un Aziz Anısına
ve Biricik Kızım Hatice Zeynep Ceylan'a

MEC

Aileme, bütün sevdiklerime
ve beni yetiştiren, etkileyen,
yönlendiren beyin yapıcılarıma
sonsuz minnet hisleriyle....

MÇ

ÜÇÜNCÜ BASKIYA ÖNSÖZ

Değerli meslektaşlarımız, Araştırma ve Klinik Uygulamada BİYOLOJİK PSİKİYATRİ'nin birinci cildi olan şizofreni'yi uzun bir aradan sonra üçüncü baskıya hazırlamış bulunuyoruz. Bu baskı, diğer basımlardan farklı olarak, Türkiye'de kendi alanında önde gelen bilim adamlarınca hazırlanmış ve bu nedenle içerik genişlemiş ve konular eski basımlara göre daha derin biçimde işlenmiştir.

Yazar sayısının artması, dil birliğini güçleştirmiş, bu konudaki aksaklıklar bir dereceye kadar giderilmeye çalışılmış, buna rağmen üstesinden gelinemeyen bazı zorluklar da göz ardı edilmiştir.

Hacmin genişlemiş olması BİYOLOJİK PSİKİYATRİ'nin birinci cildi olan Şizofreni kitabının mecburen iki ayrı cilt halinde yayınlanmasını zorunlu kılmıştır. İlk ciltte şizofreni etiyolojisi ve kliniğine yer verilirken, ikinci cilt tümüyle şizofreni psikofarmakolojisine ayrılmıştır.

Kitap yaklaşık olarak iki yıl gibi bir zamanda tamamlanmış, yazarlar arasında eşgüdümü ve eşzamanlılığı sağlamak noktasında sorunlarla karşılaşılmış, her çalışmada olabilecek bu tür zorluklar zaman içinde çözüme kavuşturulmuştur.

Kitabın finansmanıyla ilgili olarak da problemlerle karşılaşılmış, bu nokta da Eli Lilly'nin verdiği katkılarla çözüme ulaşılmıştır.

İlk baskısı 1993 yılında yapılan kitabın her baskıda yenilenerek üçüncü baskıya ulaşması, kaynak devamlılığı açısından sevindirici bir noktadır ve bu konudaki diğer benzer kitaplarla beraber, kendisini takip edecek kitaplara örnek oluşturmaktadır. Bir kitap yazılabilmektedir, fakat onu yıllar boyu kaynak toplayarak yeni baskılara hazırlayabilmek, sanırız ki güçlük buradadır.

Kitabın, değerli meslektaşlarımıza, psikiyatri asistanlarına ve tıp fakültesi öğrencilerine hayırlı olmasını diler, başta yazarlarımız olmak üzere emeği geçen herkese teşekkür eder, saygılar sunarız.

M. Emin CEYLAN **Mesut ÇETİN**

İstanbul, 2005

İÇİNDEKİLER

2. Cilt

Sayfa

Yazar Bilgileri

Doç. Dr. Emin Ceylan
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
K4 Servisi Şefi
Bakırköy-İstanbul
meceylan@superonline.com

Prof. Dr. Mesut Çetin
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Psiyatri Kliniği Direktörü
Kadıköy - İstanbul
mesutcetin@yahoo.com

Prof. Dr. Meral Berkem
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD Başkanı
Altunizade - İstanbul
meralberkem@superonline.com

Doç. Dr. Cengiz Başoğlu
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Psiyatri Kliniği Öğretim Üyesi
Kadıköy - İstanbul
cengizbasoglu@gmail.com

Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay
GATA Farmakoloji AD Başkanı
Etlik - Ankara
tuzbay@gata.edu.tr

Prof. Dr. Işık Tuğlulular
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İlaç Araştırma Enstitüsü Müdürü
Bornova - İzmir

Doç. Dr. Mustafa Yıldız
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD Öğretim Üyesi
Kocaeli
myildiz60@superonline.com

Doç. Dr. Ali Saffet Gönül
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD Öğretim Üyesi
Bornova - İzmir
saffet@med.ege.edu.tr

Doç. Dr. Hasan Herken
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD Öğretim Üyesi
Denizli
hasanherken@hotmail.com

Doç. Dr. Özcan Uzun
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Psikiyatri AD Öğretim Üyesi
Etlik - Ankara
ouzun@gata.edu.tr

Doç. Dr. Tümer Türkbay
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD Başkanı
Etlik - Ankara
tumerturkbay@yahoo.com

Doç. Dr. Servet Ebrinç
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Psikiyatri Kliniği Öğretim Üyesi
Kadıköy - İstanbul
sebrinc@superonline.com

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar Semiz
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Psikiyatri Kliniği Öğretim Üyesi
Kadıköy - İstanbul
semizub@yahoo.com

Bölüm 32

PSİKİYATRİDE HASTA HAKLARI VE ETİK AÇISINDAN İLAÇ UYGULAMASI İLE İLGİLİ GENEL KURALLAR

"Primum nihil nocere"
Hippocrates
M.Ö. 4.yy.

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

I- PSİKİYATRİDE İLAÇ UYGULAMASI İLE İLGİLİ GENEL KURALLAR:

Psikofarmakoloji, klinik tıpta araştırma ve gelişmenin en aktif alanıdır. Her geçen gün yeni bir psikoaktif ilacın keşfi bu alanı daha da önemli hale getirmiştir. Bu günün ruh hekimi hem iyi bir doktor-hasta ilişkisi, iyi bir empati kurup ve iyi bir klinik gözlem yaparken, diğer yandan da iyi bir farmakolog kadar ilaç etki yan etki ve ilaç etkileşimlerini bilmek zorundadır. 1960'dan 1980 sonlarına kadar, farmakolojik ajanlar alanında küçük ilerlemeler kaydedilirken, son yıllarda bu alanda bir patlama yaşanmakta, her gün yeni bir ilaç bulunup, tedaviye girmektedir. Tıbbın başka alanında bu denli bir gelişmeye zor rastlanabilir. İşte bu yüzden de iyi bir ruh hekimi aynı zamanda iyi bir farmakolojik bilgi birikimine sahip olmalıdır. Çünkü, bir psikiyatrik bozukluk için bir ilaç yazılırken sadece bir reçete yazılmıyor; aynı zamanda o hastanın tüm vücut fonksiyonlarını, mental işlevlerini, ailesel ilişkilerini, iş ve meslek işlevlerini etkileyen ve/veya varsa başka bedensel hastalıklarını etkileyen veya o bozukluklarda kullanılan ilaçlarla etkileşen bir ajan o kişiye verilmektedir.

Ayaktan tedavide psikotroplar yavaş artırılan dozlar şeklinde uygulanmalı, hattâ kullanılan ilacın somnolans, yorgunluk, halsizlik oluşturma özellikle ilk kez psikotrop kullanacak hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bu arada 1. kuşak nöroeptiklerin ve antiparkinsonien ilaçların akomodasyon kusurları oluşturdukları hastalara anlatılmalıdır. Bilindiği gibi kullanılan ilacın prospektüsünün hasta tarafından okunmamış olması hekimi sorumluluktan kurtarmaz.

Lityum uygulamasının sürekli kan düzeyi izlemesi olmadan yapılamayacağı bilinmelidir. Psikiyatrik hastaların önerilen ilaçları gereği gibi uygulamadıkları veya içlerinden bazı ilaçları seçtikleri çok iyi bilinir. Bunun takibi kontrollerde mutlaka yapılmalıdır. Hatta bazı ilaçların örneğin benzodiazepinlerin ve santral

antikolinerjiklerin öforik etkileri nedeniyle psikiyatrik hastalar tarafından diğer ilaçlara oranla yeğlendiği ve bunların zaman içinde bağımlılık yapma potansiyeli taşıdığı dikkate alınmalıdır.

Nöroleptiklerin Parkinson'da, benzodiazepinlerin miyastenide kullanılamayacağı gibi, önemli kontrendikasyonlar mutlaka bilinmelidir. Diğer taraftan akatizi (oturur durumda kalamama ve yoğun anksiyete) gibi bir yan etkiyi ajitasyon gibi ele alıp dozun yükseltilmesi ile düzeleceğini düşünmek de büyük bir yanlışlık olacaktır.

Psikotrop ilaçla tedavi süresi hastalığın seyrine bağlıdır. Kronik şizofrenik hastalar, bipolar bozukluğu olanlar, yineleyici depresyonlar sürekli bir tedaviye gereksinim gösterebilirler. Bazı durumlarda ilacın erken kesilmesinin bir alevlenme veya yinelenme oluşturabileceği bilinmeli ve hastaya anlatılmalıdır.

II- HASTA HAKLARI VE ETİK:

Yüzyıllardır değişmeyen tek şey, hasta-hekim ilişkisi ve bu ilişkide ilaçların bir araç olarak kullanılmasıdır. Başlangıçta hekimler çok daha omnipoten bir tutum içinde iken, günümüzde insan hakları ve bununla paralel olarak hasta haklarında gelinen nokta, hekimlerin sınırlarını bilmelerinin gerekli olduğunu göstermiş ve bu bağlamda da yeni kurallar getirilmiştir. Bilindiği gibi, bu kurallardan meslek ahlâkı ile ilgili olan ve hasta-hekim ilişkilerini düzenleyenlerine tıbbi etik denmektedir. Hasta- hekim ilişkisinin yanında, ağırlıklı olarak hekimlerarası ilişkileri düzenlemeyen kurallar manzumesine de tıbbi deontoloji adı verilmektedir.

Tıbbi Etik "her türlü tıbbi uygulamada hekimin hastası ile olan ilişkisinde karşılıklı hakların mesleksel doğrultuda ve ahlâki ilkeler çerçevesinde korunmasına ilişkin temel ilkeler" topluluğudur. Diğer bir deyişle "her türlü tıbbi uygulamada doğru ile yanlış, yapılması gerekenle yapılmaması gereken arasındaki ayrımın belirlenmesine yönelik uğraşlar topluluğu" dur. Bu nedenle tıbbin bizzat kendisi her yönüyle etik bir temele dayandırılmak zorundadır.

Etik içinde bir alt bilim dalı olan biyoetik veya tıbbi etik, tıpta, yasam bilimlerinde ve sağlık bakımında etik sorunların araştırılması ile ilgilenen bilim dalıdır. Görece ve yeni bir araştırma alanı olan biyoetik "tıpta ve ilgili alanlarda akademik ve uğraşsal etkinliklerin tümünün yürütülmesi sırasında ortaya çıkan (ahlâki) değer sorunlarıyla bunlara getirilen çözüm önerilerinin tartışıldığı alan" olarak tanımlanabilir. Bu alandaki sorunlara çözüm olarak benimsenen biyoetik

ile ilgili kurallar yasa gücünde değildir. Sadece mesleksel kurumlar tarafından benimsenen ve bizzat bunlar tarafından uygulanan kurallar topluluğudur. Nürnberg İlkeleri (1948) Helsinki Bildirgesi (1989 Hong Kong) ve Cenevre Deklarasyonu (1948) ile Havai Bildirgesi (1977) seklinde Dünya Hekimler Birliği tarafından benimsenen bu ilkelerin hepsinde *"hekimin vicdanlı olması, sorumluluğunun bilincinde, mesleksel karar verme yetisine sahip, meslektaşlarına sadakat gösteren, tedavisel yansızlık ilkesine saygılı ve en önemlisi hasta haklarını benimsemiş, onun sağlığı ve esenliğini korumayı ilke edinmiş olması"* istenir.

III- BİYOETİĞİN TEMEL İLKELERİ:

1- Hastanın karar verme yetisine saygı ilkesi:

Örneğin hasta kendi yararına olan bir tedaviyi reddettiğinde ona bu tedavi için ısrar edilmeli midir? Burada açıkça görüldüğü gibi hastanın karar verme yetisine saygı ilkesi ile hastanın esenlik ilkesi çatışmaktadır.

Yukarıdaki sorunun çözülmesinde genellikle başvurulan yol temyiz kudreti (yeterlilik) kavramının belirlenmesidir. Çünkü eğer hastanın yeterliliği tam ise ve tedaviyi reddediyorsa bu tedaviyi alması için zorlanmamalıdır. Buna karşılık olarak eğer hasta yeterli değilse, bu tedaviyi reddetmesi önem taşımaz ve tedavi hastanın en yararına olacak şekilde yapılmalıdır.

Bununla birlikte, bu yeterlilik kavramında iki kısıtlama göz önünde bulundurulmalıdır:

1- Yeterlilik, bir bütün olarak değil, sadece alacağı tedaviyi reddetmesi açısından değerlendirilmelidir.

Örneğin tedaviyi kabul etmesi ya da etmemesi konusundaki yeterliliği araba kullanma konusundaki yeterliliğinden ayrı tutulmalıdır.

2. Yeterlilik, dereceleri olan bir kavramdır. Eğer yeterlilik entellektüel beceriye ve bilinç düzeyine bağlı ise- ki bunlar derecelendirilmiş özelliklerdir-bu durumda yeterlilik dereceli bir kavram olarak görülmelidir.

Onay sürecinin başlangıcını, tedaviyi yapacak hekimin bilimsel ve mesleksel yeterlilik özelliğini taşıması, buna bağlı olarak hastanın yeterince bilgilendirilebilmesi sonucunda hastanın yapılmak isteneni iyice anlaması oluştururken, bunu hiçbir zorlama olmadan gönüllü olarak kabul etmesi yani onay vermesi, bu sürecin son aşamasını oluşturur. Tedavi için onay: 1-

bilgilendirilmiş onam veya 2-vekâleten onam seklinde ikiye ayrılır. Örneğin, şizofreni gibi mental bir hastalığı olan hastada yasal bir korumaya; yani bu hastanın her türlü hakkını (dini, kültürü, sosyal hakları da dâhil olmak üzere) koruyabilecek bir vâsiye ihtiyaç vardır.

Etik ile ilgili genel kavramlar ele alındıktan sonra ilaç kullanımına gelince, ilaç bir tedavi aracı olmaktan öteye yasamda kullanıma sunulmuş diğer maddelerden farklı olarak uygulanmasında bir takım yasal ve etik kısıtlamaları da olan maddedir.

Yeni uygulamaların bilinmeyen yönlerinin bulunması, bu uygulamaların yapılacağı hastaların daha fazla aydınlatıcı bilgi ile bilgilendirilmelerini gerektirir.

2- Faydalı olma ilkesi:
İlaç ancak birçok deneysel ve klinik araştırmada zararsızlığı ve etkinliği kanıtlandıktan sonra elde edilen ruhsat ile piyasaya verilebilir.

Piyasada bulunan ruhsat almış ilaçlar da sürekli bir denetim altındadır. İlacın devlet tarafından sağlık sigortaları vasıtası ile hastaya parasız olarak verilmesi ilaç uygulamasının sosyal yönü ile ilgilidir. İlacın özellikleri ile ilgili promosyonu, belli kurallara bağlıdır.

İlaç ancak hekim tarafından yazılan ve imzalanan bir reçete ile sadece eczaneden temin edilir. Kırmızı, yeşil veya normal reçete ile temin edilen ilacın uygulanmasında da etik kurallar ve iyi hekim uygulamaları geçerlidir.

3- Zarar vermeme ilkesi:
Hekim uygulayacağı tedavinin yan etkilere ve bilinmeyen advers ilaç reaksiyonlarına neden olabileceğinin ve uzamış farmakoterapinin komplikasyonlarının ve bunların medikolegal sonuçlarının nereye kadar uzanabileceğinin bilincinde olmak zorundadır. Ayrıca bunları hastasına anlatıp onun onayını alması gerekir. İlaçlar ile ilgili bilgiler konusunda kon füzyon yaratılmamasına dikkat edilmelidir.

Hekim reçetesini yazarken, uygulayacağı pozoloji konusunda belli sınırlar içinde özgürdür. Ancak hastasının gereksinimini belirlerken etik kurallara da uymak zorundadır. Bilindiği gibi ilaçların genel olarak önerilen bir standart pozolojisi vardır. Bununla beraber, standart dozun her hasta için en uygun doz olamayabileceği de bilinmeli ve doz, alınan yanıta ve ortaya çıkan yan etkilere

göre her hasta için ayrıca belirlenmelidir.

Son yıllarda tıbbi tedavi alanındaki yenilik ve gelişmelere bağlı olarak, hasta için en yararlı ilacı uygulamanın ve günlük yasamı etkilemeden hastayı tedavi etmenin önemi gittikçe artmaktadır. Uygun tedavi bir çok etken göz önünde tutularak seçilmelidir. Akilci farmakoterapi, tedavinin gerekli olup olmadığının ve zaman ve süresinin kararını verirken iyi düşünülmesini gerektirir. Tedavinin rasyonel olmaması, yararlı olmaktan öteye ilaca bağlı birçok yan ve advers etkinin ortaya çıkmasına neden olabilecektir.

İlacın en iyi şekilde uygulanmasında amaç, güvenilirlik ve etkinlik artırılırken tedavide kaliteyi etkilemeden maliyeti en düşük düzeyde tutmaktır. Etik kurallar ve bunun temel öğesi olan hasta haklarına saygı ilkesi içinde ilaçta güvenilirlik ve etkinlik yanında bunun maliyeti de önem taşır. Bu amacı gerçekleştirmede "doğru tanı " ve "iyi reçete" temel basamaklardır. Hastanın ayrıntılı tıbbi ve psikiyatrik özgeçmişi kadar o andaki tedavi yaklaşımı konusundaki düşüncesi de önemlidir. Birçok nedene bağlı olarak, gerekli olan tedavinin yetersiz kalması hastanın hastalığının ve ızdırabının uzamasına neden olabilecektir.

Gerçekten de hasta hakları açısından, bilgilendirildikten sonra hastadan o uygulama için alınacak onay, hekim ile hasta arasında eşitsizliğe neden olabilecek bilgi eksikliğini gidermek ve hekim-hasta ilişkisini statüden kurtararak kontrata dönüştürmek anlamına gelmektedir. Böylece omnipotent (mutlak hakim) anlayışı ortadan kaldırmak, hastaya kendi hakkında karar verebilme yetkisini vermek; bu uygulama ile ilgili gerekli bilgilerin tamamının verilmesini zorunlu kılmak, hekimin verilecek bilgi düzey ve miktarını belirleme yetkisini kullandırmamak, mümkün olmaktadır.

Dünya Hekimler Birliğinin Cenevre Bildirgesinde hekim için şöyle der: *"Benim için hastamın sağlığı dikkate alacağım ilk husus olacaktır."* Uluslararası Hekimlik Etik Yasası da *"hastanın bedensel ve zihinsel durumunu zayıflatıcı etkisi olabilecek tıbbi bakımı sağlarken bile hekim, yalnızca hastanın çıkarına göre hareket edecektir."* Kısacası, her türlü tıbbi uygulamada hekimin en belli başlı görevi hastasının bedensel ve ruhsal sağlığını ve yaşamını koruma olmalıdır.

4- Dürüstlük ilkesi:
Hekimin yükümlülük, sorumluluk ve görevlerini öğreten, hekimin ahlâklı, vicdanlı ve hasta haklarına saygılı, kendisini mesleğine adamış bir insan olarak yaşamını sürdürmesini sağlayan ve bu yönde çaba harcayan bir kişi olması için

gayret gösteren bir bilimler topluluğu olan Tıbbi Deontoloji, hekimin görevlerini bu şekilde belirlemiştir.

Hekimin görevini Ulusal Tıbbi Deontoloji Tüzüğü 2. maddesinde şöyle belirlenmiştir: *"Hekimin basta gelen görevi, insan sağlığına, hayatına ve kişiliğine özen ve saygı göstermektir. Hekim hastanın cinsiyeti, ırkı, milliyeti, dini, mezhebi, ahlâki düşünceleri karakter ve kişiliği, toplumsal durumu ve konumu ve siyasal düşüncesi ne olursa olsun muayene ve tedavi konusunda en üstün düzeyde dikkat ve özeni göstermekle yükümlüdür."*

Her türlü tıp uygulamasında temel ilke, hangi amaçla olursa olsun uygulanacak girişimin bilimsel temellerinin objektif verilere dayalı ve kabul edilmiş olduğunun bilinmesi gereğidir. Çünkü hekim her türlü uygulamada kişinin yaşama ve sağlık haklarına saygılı ve tıbbin amacına uygun hareket eden kişi olmak zorundadır. Kişisel merak veya başka nedenlerle etkinliği kanıtlanmamış tedavilerin uygulanması kabul edilemez. Her ne kadar hekim, vicdani ve mesleksel görüşüne göre uygulayacağı tanı ve iyileştirme yöntemini saptamada özgür kabul edilse bile, uygun koşullarda ve yeterince denenmemiş, yararlı olduğu, zararlı sonuçlar doğurmayacağı kesinlikle ve bilimsel olarak ortaya konmamış tanı ve/veya iyileştirme yöntemini insana uygulayamaz ve öneremez (Tıbbi Deontoloji Tüzüğü Madde 10). Ancak klasik yöntemlerin, bir hastaya yarar sağlamayacağı klinik ya da laboratuar incelemeleri sonunda saptanmışsa, bu durumda bile uygulanacak yöntemin, hastaya yararlı olacağının ve basarîsiz olunsa bile daha önceden uygulanan yöntemlerden daha kötü bir sonuç oluşturmayacağının bilimsel temellerinin ortaya konmuş olması gerekir. Deney amacıyla insanlar üzerinde hiç bir cerrahi girişim uygulanamayacağı gibi kimyasal, fiziksel ve biyolojik kökenli uygulamalar yapılamaz (Tıbbi Deontoloji Tüzüğü, Madde 11). Diğer taraftan hekim yararı olmayacağını bildiği bir ilacı hastaya veremez (Tıbbi Deontoloji Tüzüğü, Madde 20). Hekim bilimsel gereklere uygun olarak tanı koyar ve gereken tedaviyi uygular (Tıbbi Deontoloji Tüzüğü Madde 13).

Hekim, tanı tedavi veya korunmak amacı olmaksızın hastanın arzusuna uyarak, akli ve bedensel dayanağı azaltacak her hangi bir uygulama yapamaz. (Tıbbi Deontoloji Tüzüğü. Madde 13).

Her türlü tıbbi uygulamada hasta hekim ilişkisi çerçevesinde uygulamanın esası, seçenekleri, beklenen yararları, olası tehlikeleri ve getireceği rahatsızlıklar karşılıklı tartışılmalı ve uygulama ile ilgili olarak hasta yeterince bilgilendirilmelidir. Bedensel ya da zihinsel yeteneksizlik bu bilgilendirmeyi

olanaksız kılıyorsa, bu gereklilik yasal vasi ile paylaşılmalıdır. Reşit olmayan çocukta bile, gerçekte bilgilendirmeyi anlayabilecek durumda ise, bu ilkeler yerine getirilmelidir.

IV- HAWAI BILDIRGESI (DÜNYA PSİKİYATRİ BİRLİĞNİN VI. DÜNYA KONGRESİNDE YAYINLADIĞI BİLDİRİ- Honolulu, 1977):

Etik, uygarlık tarihi boyunca iyileştirme (hekimlik) sanatının temel bir parçası olmuştur. Hekimlerin çelişik inançları (bağlılıkları), terapist-hasta ilişkisinin hassas doğası ve psikiyatrik kavramların, bilginin ve teknolojinin insancıl kurallara aykırı eylemlerle kötüye kullanılma olasılığı, günümüz toplumunda psikiyatri bilim ve sanatını sürdürenler için yüksek etik standartları eskisinden daha da gerekli kılmaktadır.

Bir tip adamı ve bir toplum üyesi olarak psikiyatr, psikiyatriye özgü etik kurallar yanı sıra, tüm hekimlerin uyması gereken etik kurallar ve her erkeğin ve kadının taşıdığı toplumsal sorumlulukları da göz önüne almak zorundadır.

Etiğe uygun davranış, kuvvetli bir ahlâk ve kişisel yargılama gücü gerektirir. Bununla birlikte, meslekle ilgili etik sorunlara açıklık getirmek ve psikiyatrikte yol göstermek, onun vicdanini yapılandırmasına yardımcı olmak için yazılı kurallar ortaya konulmalıdır.

Bu nedenle Dünya Psikiyatri Derneği Genel Kurulu dünyanın her yerindeki psikiyatrlar için aşağıda sıralanmış olan etik ilkeleri belirlemiştir.

1) Psikiyatrinin amacı, sağlığı, kişisel özerklik ve gelişimi ilerletmektir. Psikiyatr, yürürlükte olan bilimsel ve etik ilkelere uyarak hastanın çıkarları açısından en iyi olanı elinden gelen en iyi şekilde yapmalı ve aynı zamanda toplumun genel sağlığı ile ve sağlık kaynaklarının adil şekilde dağıtılması ile de ilgilenmelidir.
2) Her hastaya varılan en iyi tedavi olanağı sunulmalı; insan onuruna ve bireyin kendi yasamı ve sağlığı konusundaki özerkliğine gösterilmesi gereken saygı ve özen içinde sağaltılmalıdır. Psikiyatr, sağlık personeli tarafından verilen tedavi hizmetinden de sorumludur ve personeline nitelikli bir süpervizyon (gözetim) ve eğitim vermesi gerekir. Gerekli ise ya da hastasından akla uygun bir istek gelirse, daha deneyimli bir meslektaşının yardımını ya da görüşünü istemelidir.
3) Hasta ile psikiyatr arasındaki tedavisel ilişki karşılıklı bir anlaşmaya dayanır. Bu ilişki güven, gizlilik, açıklık, dayanışma ve karşılıklı

sorumluluk gerektirir. Böyle bir ilişki çok ağır bazı hastalarla kurulamayabilir. Bu durumda, örneğin çocukların tedavisinde hastaya yakın ve onun da kabul ettiği bir kişi ile bağlantı kurulmalıdır. Tedavi amaçlı olmayan nedenlerle ilişki kurulduğu zaman, örneğin, adlî psikiyatride olduğu gibi, bu ilişkisinin doğası ilgili kişiye tüm açıklığı ile anlatılmalıdır.

4) Psikiyatr hastaya durumun doğasına ilişkin bilgi vermeli, düşündüğü tanıyı, olası seçenekleri de kapsayacak şekilde tedavisel süreci ve prognoza ilişkin bilgileri anlatmalıdır. Bu bilgiler saygılı bir şekilde sunulmalı ve hastaya uygun ve olası seçenekler arasından seçim yapma sansı verilmelidir.
5) Hasta kendi isteklerini ifade etme yetisinden yoksun olmadığı, ya da psikiyatrik hastalığı yüzünden kendisi için doğru olanı göremeyecek durumda olmadığı, ya da ayni nedenle başkaları için ağır bir tehdit (tehlike) var olmadığı sürece hiçbir uygulama ya da tedavi hastanın isteği dışında gerçekleştirilmemelidir. Böyle durumlar varsa zorlamalı (gönülsüz-onaysız) tedavi yapılabilir ya da yapılmalıdır. Belirli bir süre geçtikten sonra yeniden bilgilendirilmiş onay alınabilir. Onay ilk fırsatta hastanın bir yakınından alınmalıdır.
6) Zorlamalı tedavi için yukarıda belirtilen koşullar geçersizleştiğinde hasta, tedavinin sürdürülmesine gönüllü olarak onay vermiyorsa serbest bırakılmalıdır. Zorlamalı tedavi ve hastaneye kapatılma durumlarında düzenli bir soruşturma yürütecek bağımsız ve tarafsız bir denetim kurumu olmalıdır. Her hasta bu kurumun varlığından haberdar edilmeli ve hastane personelinin ya da bir başkasının etkisi olmaksızın kişisel olarak ya da bir temsilci aracılığıyla bu kuruma başvurmasına izin verilmelidir.
7) Psikiyatr, mesleğinin olanaklarını asla birey ya da grupların yanlış (uygunsuz) tedavisi için kullanmamalı ve uygunsuzluk kişisel isteklerinin, duygularının ya da önyargılarının asla tedavim etkilememesine özen göstermelidir. Psikiyatrik hastalık olmayan durumlarda psikiyatr zorlamalı tedavim katılmamalıdır. Hasta ya da bazı üçüncü kişiler, bilimsel ya da etik ilkelere ters düsen eylemler önerirlerse, psikiyatr işbirliği yapmayı reddetmelidir. Herhangi bir nedenle hastanın istekleri ya da çıkarları yerine getirilemiyorsa durum hakkında bilgilendirilmelidir.
8) Psikiyatra hasta tarafından söylenen ya da muayene ve tedavi sırasında kaydedilen her bilgi, hasta psikiyatra meslek sırrını açıklama izni vermedikçe ya da yaşamsal önemi olmadığı veya hastanın çıkarı açıklamayı zorunlu kılmadığı sürece sır olarak saklanmalıdır. Bu tür durumlarda da, hasta, gizliliğin bozulduğundan hemen haberdar edilmelidir.
9) Psikiyatrik bilgi ve becerilerin artması ve yaygınlaşması hastaların katılımını gerektirir. Bir hastanın bir sınıfa sunulması ya da bir olgu öyküsünün yayınlanması gerektiğinde hastadan bilgilendirilmiş onay

alınmalı ve hastanın adının açıklanmaması, anonimliğin korunması için gerekli tüm önlemler alınmalıdır.

10) Klinik araştırmalarda da tedavi sürecinde olduğu gibi hastaya varılan en iyi tedavi olanakları sunulmalıdır. Katılımı gönüllü olmalı, projenin amaçları, yöntemi sakıncaları ve rahatsız edici yanlarına ilişkin tüm bilgiler aktarılmış olmalıdır. Ayrıca çalışmanın yararları ile hesaplanan akınca ve rahatsızlık verici yanları arasındaki ilişki her zaman akla yatkın olmalıdır. Çocuklarda ve/veya bilgilendirilmiş-onay veremeyecek durumda olan hastalarda onay bir yakınından alınmalıdır. Her hasta ya da araştırma deneği, katıldığı gönüllü bir tedaviden, bir öğrenim ya da araştırma programından istediği zaman herhangi bir nedenle ayrılma hakkına sahiptir. Bu ayrılma ya da katılmayı reddetme durumu hekimin hastayı ya da deneği iyileştirme çabasını asla etkilememelidir.

Psikiyatr, bu bildirgede belirtilen ilkelere aykırı yönde gidebilecek tüm tedavi, öğrenim ya da araştırma programlarını durdurmalıdır.

Seçilmiş Kaynaklar:

1. Tuğlular, I, Psikiyatride ilaç uygulamasının etik ve yasal boyutları. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9(2):59–67
2. Tuğlular I. (1985): Psikofarmakoloji. Klinik Uygulamalı Farmakoloji. MAS Ambalaj Sanayii A.S. İzmir.
3. Tuğlular I. (1991): Psikiyatride İlaç Kullanımı. E.Ü. Tip Fakültesi Yayını. Bornova.
4. Hollister L.E. (1987): Psychiatric disorders. In Avery's drug treatment. Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics. Ed. T.M.Speight. Third edition. Churchill Livingston. ADIS. London.
5. Hollister L.E. and Csernansky J. (1990): Clinical pharmacology of psypchotherapeutic drugs. Third edition. Churchill Livingstone. New York.
6. Wingard LB, Brody TM, Larner J, Schwartz A (1991) Eds. Human Pharmacology Publishing Limited, London, England.
7. Polat O. Tıbbi etik ve sınırları. Sendrom Ocak 1994, s.79–81
8. Örs Y. Tıbbi etik. Bilim ve Teknik Ekim 1986,s.1–5
9. Wolf R. General medical and ethical problems of drug treatment in the elderly.Therapie 1996;51 ;424-428
10. Bernstein J.G.(1995).Drug therapy in psychiatry. Mosby, New York
11. 3 Ocak 1990 tarihli ve 4/12578 karar sayılı Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi.
12. "Hasta Hakları", 1 Ağustos 1998 tarih ve 23420 sayılı Resmi Gazete.

Bölüm 33

PSİKOFARMAKOTERAPİNİN GENEL İLKELERİ

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

Giriş

Psikofarmakoterapinin Genel İlkeleri:
· Tanının doğru konulması esastır.
· Tek başına psikofarmakoterapi, tam iyileşmeyi genellikle sağlayamaz.
· Hastalığın evreleri (akut, relaps, nüks) tedavinin başlangıcı ve tedavi süresince kritik önemde evrelerdir.
· Tedavi stratejileri geliştirilirken risk / fayda oranı mutlaka dikkate alınmalıdır.
· Kişisel veya ailesel öykü, belli bir ilaca iyi veya kötü cevap vermede ve sonraki epizodlarda ilaç hipersensitivitesinde genellikle yol gösterir.
· Tedavinin seyri boyunca izlemelerde psikopatolojinin altında yatan hedef belirtilerin izlenmesi önemlidir. Örneğin depresyonda önce iştah, uyku gibi vejetatif belirtiler düzelirken mizaç birkaç hafta sonra düzelir.
· Belli ilaçları tedavi süresince takibi laboratuar yöntemleri ile yan etkilerin takibi (kan sayımı, renal fonksiyon v.b.) ve ilaç kan düzeyi bakılması gerekebilir.

KLİNİK REHBER

1. İlacın seçimi

1. *Terapötik izlemeler:*
   Tedavi sırasında hedef belirtilerı klinik takiplerde birtakım ölçeklerle değerlendirilmektedir (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Durum Ölçeği= BPRS veya Pozitif, Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği= SAPS, SANS ve Hamilton Depresyon Ölçeği= HRSD gibi). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bu ölçeklerden elde edilen puanların karşılaştırılması ile de nesnel olarak ilaçların etkinliği (efficacy) konusunda fikir sahibi olunmaktadır.

2. *İlaçların ani kesilme belirtileri:*
   · Lityum – rebound mani
   · Serotonerjik ilaçlar – ajitasyon, bulantı, dengesizlik, disfori
   · Benzodiazepinler – anksiyete, uykusuzluk nedeni olabilirler.

3. *Tedaviye Dirençli Olgular Sorunu:*
   Bir tedaviye cevap yoksa aşağıdaki durumlar gözden geçirilmelidir.

· Tanı doğru mu konuldu?
· Kalan belirtiler temel hastalıkdan dolayı mı, yoksa kullanılan ilaçların yan etkisi mi?
· İlaç yeterli doz ve sürede verildi mi?
· Hasta ilacı kullandı mı?
· Diğer ilaçlarla etkileşim söz konusu mu?

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

1. Farmakokinetik:

1a. Absorbsiyon:
Birçok faktörle ilgili; gastroentestinal traktusun (GİT) pH'ı, motilitesi v.b. Bazı ilaçlar mide pH'ını etkileyerek (Omeprazol, H2 reseptör blokerlerinden simetidin, ranitidin, veya antiasidler gibi) emilimi bozarlar. GİS motilitesini antikolinerjik ilaçlar emilimi etkilerler.

1b. Dağılımı:
Bilindiği gibi beyinle kan arasında kan beyin bariyeri (KBB) bulunuyor. Her madde KBB'nin geçememektedir. İlaçlar kanda genellikle proteine (genellikle albümin) bağlı dolaştıklarından ve siroz gibi karaciğer yetmezliklerinde albümin düştüğünden ilaçların kandaki dağılımları da değişir.

1c. Metabolizma ve Atılımı:
İlaçlar, temel olarak 4 metabolik yoldan metabolize olurlar: Oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve konjugasyon.

İlaçların temel metabolizma yeri karaciğerdir. Psikotroplar safra, feçes ve idrar yolu ile atılırlar. Ayrıca daha az oranda ter, tükrük ve süt yolu ile atılırlar. Bu nedenle psikoaktif ilaçlar verilirken kadınların emzirme döneminde olup olmadıklarına dikkat edilmelidir.

Psikotrop ilaçların çoğu karaciğerde sitokrom CYP450 enzim sistemi ile oksidasyon sonucu metabolize edilirler. Bu enzim ailesine ısığın 450 nm dalga boyunu absorbe edebildiklerinden bu isim verilmiştir. Bu "Ksenobiotic" sistem yabancı maddelerin (toksinler ilaçların psikotropların çoğu da dahil) inaktivasyonu ve oksidasyonunu yaparlar. Son yirmi yılda yapılan çalışmalar CYP450'lerin en az 30 familyası olduğunu göstermiştir. Bu enzimlerin familyaları Arap veya Roma rakamları ile, alt familyaları büyük harflerle ve subfamilyalarında alt grupları yine arap rakamları ile gösterilir (Örneğin 2D6 veya Roma rakamları ile IID6 gibi).

Alkol alımı, bazı ilaçlar (barbitüratlar, antiepleptikler), sigara içme CYP üzerinden metabolize olduğundan önemlidir. Bu durum özellikle karaciğer yetmezliklerinde önemlidir.

CYP 2C9/10 ve CYP 2C19 'un inhibisyonu aşağıdaki kombinasyonlarda çok dikkatli olmayı gerektirir: fluoksetin + Fenitoin; Sertralin + talbutamid; fluvoksamin +Warfarin. Ayrıca, uzun yarı-ömürlü fluoksetin gibi ilaçların uzun süre CYP206 enzimlerini inhibe ettikleri unutulmamalıdır.

Ayrıca CYP enzimlerinin bir kısmı bazı ırklarda yetersiz bulunur. Örneğin CYP 2D6, kadınlarda %7 bulunmadığından trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler ve 2 C grubundan atılan ilaçlar zayıf metabolize edilirler; bu yüzden bu enzim üzerinden atılan bazı SSRI'lerle birlikte bazı ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. CYP 3 A4 enzimini inhibe eden fluvoksamin, nefazadon, ve fluoksetin, ve özellikle kan beyin bariyerini geçmediği için uyku vermediği şeklinde lanse edilip sık kullanılan terfenadine gibi antihistaminiklerle, astenizole, alprazolam, triazolam ve karbamazepinle kullanılmamalıdır. Fluvoksaminin CYP1A2 üzerinde etkileştiği, teofilin veya klozapin ile karşılıklı kan seviyelerini yükselttikleri unutulmamalıdır.

İlaçların birbirleriyle karşılıklı etkileşimlerini görmek amacıyla CYP450 enzimlerinin özelliklerini bilmek çok önemlidir. CYP450 enzimi tarafından metabolize edilen herhangi bir ilaçla, bu enzimi inhibe eden başka bir ilaç arasında ilaç etkileşim potansiyeli mevcuttur. CYP450 enzim düzeyleri şahıslar arasında da farklılık gösterebilmektedir. Bazı enzimler bir kişide diğerine göre 30 kat daha aktif olabilmektedir. Bunun yanı sıra bazı enzimler bazı kişilerde hiç bulunmamaktadır. Her bir enzimin beyaz,sarı veya siyah ırktaki görülmeme oranları da birbirinden farklı olabilmektedir. CYP450 enzimlerinden CYP 2D6, 2C19, 1A2, 3A3, 3A4 ve 2E1 psikotrop ilaçlarla en yakından ilgili olduğundan aşağıda tek tek ele alınacaklardır.

CYP 2D6

Sitokrom CYP450 izoenzimleri arasında psikiyatrik ilaçları en yakından ilgilendiren izoenzim CYP 2D6 dır. Bir çok ilaç bu izoenzim tarafından metabolize edilmektedir.

CYP 2D6 ilaç konsantrasyonu belirleyici rolünün yanısıra, dopaminerjik faaliyet için de faydalı bir belirteçtir. Zayıf CYP 2D6 metabolize edenlerde, antipsikotik plazma düzeylerinde olan artışla açıklanamayacak düzeyde ekstrapiramidal sistem bulguları görülmektedir. Zayıf metabolize eden

bireylerde ilaçların biyoyararlılığı ve plazma konsantrasyonları daha yüksek olmakta, ilaçların yarı ömrü uzamakta ve bu sistemle metabolize olan ilaçların standart dozlarına olan farmakolojik cevap abartılı olabilmektedir.

Amitriptilin, klomipramin, desimipramin ve imipramin bu enzim tarafından hidroksile edilmektedir. Fluvoksamin dışındaki tüm SSRI'leri CYP 2D6'nın güçlü inhibitörleridir. Kinidin ise CYCYP 2D6'nın en güçlü inhibitörüdür. SSRI'leriyle trisiklikler kombine edildiğinde trisiklik antidepresan serum konsantrasyonlarında belirgin bir artış saptanmaktadır. Bunun yanısıra paroksetin 20 mg, trazodon 50 mg kombinasyonu sonucu serotonerjik sendrom oluştuğu bildirilmiştir.

Kodeinin morfine dönüşümü CYP 2D6 ile bağlantılıdır.Bu değişim oldukça önemlidir. Çünkü kodein analjezik etkisini birincil olarak morfin yolu ile gerçekleştirmektedir. CYP 2D6 inhibe edildiğinde kodeinin analjezik etkinliği kaybolmaktadır.

CYP 2D6 enzimi, haloperidol içinde önemlidir. Zayıf CYP 2D6 metabolize edenlerle güçlü CYP 2D6 metabolize edenler karşılaştırıldığında, zayıf metabolize edenlerde haloperidol ve onun indirgenmiş aktif metabolitinin plazma düzeyleri çok fazla bulunmuştur.

Sarı ve siyah ırkta beyaz ırka göre zayıf metabolize ediciler daha fazla bulunmuştur. Beyaz ırkın %5-10'unda ise bu enzimin bulunmadığı tesbit edilmiştir.

CYP 2C

2C9, 2C10 ve 2C19 enzim alt ailelerini içerir.İmipramin,klomipramin ve amitriptilin bu enzim yoluyla demetilize olmaktadır. Sitalopram, fenitoin, moklobemid ve diazepam bu enzim tarafından metabolize edilmektedir. SSRI'leri ile birlikte diazepam veya fenitoin kullanıldığında diazepam ve fenitoin düzeylerinde artış görülebilmektedir.

Warfarin de CYP 2C tarafından metabolize edilmektedir. Özellikle FLUVOKSAMİN gibi SSRI'leri ile birlikte warfarin kullanıldığında protrombin zamanının uzayabileceği ve kanamaların olabileceği unutulmamalıdır.

CYP 1A2

Asetaminofen, haloperidol, fenasetin, kafein ve teofilinin metabolizmasında rol

oynar (1). Klozapinin ve olanzapinin de bu enzim yoluyla metabolize olduğu bilinmektedir (6). Fluvoksamin ise bu enzimin güçlü bir inhibitörüdür (2) ve bu özelliği ile diğer SSRI'lerinden farklılık göstermektedir. Haloperidol ve klozapin gibi antipsikotikler fluvoksamin ile birlikte kullanıldığında bu antipsikotiklerin serum konsantrasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir (11,12).

CYP 3A3/4

CYP3A3/4, karbamazepin, alprazolam, midazolam ve triazolamın metabolizmasını sağlamaktadır (14). Ketakonazol (15) ile bu enzimin inhibe olması terfenadin düzeyini çok arttırmakta ve yüksek düzeyde metabolize olmamış terfenadin QT uzaması ve ventriküler aritmilere yol açabilmektedir (16). Fluoksetin, terfenadin birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Simetidin ve greyfurt suyu bu enzimi güçlü olarak inhibe etmektedir.

CYP 3A3/4 enzimi psikotrop ilaçların yanısıra terfenadin,astemizol,kalsiyum kanal blokerleri, siklosporin, eritromisin, steroidler, kodein, kinidin ve lidokain gibi önemli farmakolojik ajanları da metabolize etmektedir.

CYP 2E1

Fenol ve etanol gibi küçük moleküllerin metabolizmasından sorumludur. Ayrıca izofluran enfluran gibi anestezik maddeler CYP 2E1 ile metabolize olmaktadır. Bu enzim disulfram tarafından inhibe edilir ve alkol tarafından indüksiyona uğramaktadır (1).

Tablo 1: CYP Enzimlerinin güçlü inhibitörleri

CYP 2D6	**CYP 2C**
Desimipramin	Fluoksetin
Desmetilsertralin	Noretindron
Diltiazem	Omeprazol
Flufenazin	
Fluoksetin	**CYP 1A2**
Haloperidol	Fluvoksamin
Kinidin	Teofilin
Klorpromazin	
Levopromazin	**CYP 3A4**
Lobelin	Eritromisin
Moklobemid	Fluoksetin
Norfluoksetin	Flukanazol
Paroksetin	Greyfurt suyu

Perfenazin	Ketokonazol
Sertralin	Nefazodon
	Sertralin
	Simetidin

TSA veya SSRI ya da benzodiazepinlerle birlikte kullanılabilecek, makrolid grubu antibiotiklerin ve rifampisinin, steroid hormonların, kalsiyum kanal blokerlerinin, CYP3A 3/4'ü etkileyerek kan düzeylerinde artışa yol açarken; oral kontraseptifler ve karbamazepin kombinasyonunun oral kontraseptiflerin kan düzeylerinde azalmaya neden olacağı, dolayısıyla istenmeyen gebeliklere yol açabileceğinin bilinmesi, klinik takipte dikkat edilmesi gereken önemli özelliklerdendir.

Tablo-3: CYP Enzimleri ile Metabolize Edilen İlaçlar

CYP 1 A2
Antidepresanlar, amitriptilin, klomipramin, imipramin, fluvoksamin.
Antipsikotikler: Klozapin,olanzapin
Beta-Blokerler - propranolol
Çeşitli: Kafein, parasetomol, teofilin, R-warfarin

CYP 2C9/10
Fenitoin, S-warfarin, talbutamid

CYP 2C 19
Antidepresanlar: Citalopram, klomipramin, imipramin
Barbitüratlar: Heksobarbital, mefobarbital, S-mefenitoin.

CYP 2D6
Antiaritmikler: encoinide, flecainid, meksiletin, propafenon,
Antipsikotikler: haloperidol, perfenazin, risperidon, tiyoridazin.
Beta- Blokerler: alprenolol, bufarolol, metoprolol, prapranolol, timolol.
Çeşitli: debrisoqiun, 4-hidroamfetamin, perheksilin, fenfarmin, spartein.
Opiatlar: Kodein, dekstrometorfan, etilmorfin.
SSRIs: fluoksetin, N-desmetil-citalopram, paroksetin.
Trisiklik Antidepresanlar (TSA'lar):
Amitriptlin, klomipramin, desipramin, imipramin, N-desmetil klomipramin, nortriptilin, trimipramin.
Diğer antidepresanlar: venlafaksin ve trazodon.

CYP 3 A 3/4
Analjezikler: asetaminofen, alfentanil, kodein, dekstrometorfan.
Antiaritmikler: amiodaron, disopyramid, lidokain, propanfenon, kinidin.
Antikonvulsanlar: karbamazepin, etosuksimid.

Antidepresanlar: amitriptilin, klomipramin, imipramin, sertralin, O-desmetilvenlafaksin,
Antiöstrojenler: doketaksel, poklitaksel, tamoksifen
Antihistaminikler: astemizol, loratadin, terfenadin.
Antipsikotikler: Klozapin
Benzodiazepinler: alprazolam, klonazepam, diazepam, midazolam, triazolam.
Kalsiyum kanal blokerleri:
Diltiazem, felodipın, nikardipin, nifedipin, niludipin, nimodipin, nisoldipin, nitredipin, verapamil.
Immünosupresanlar: siklosporin, takrolimus.
Lokal-Anestezikler: Kokain, lidokain.
Makrolid antibiyotikler: Klaritromisin, eritromisin, triasetilolandomisin.
Steroidler: androstenolion, kortizol, dihidroepiandrosteron 3-sülfat, dekzamatozon, östradiol, etinilöstradiol, progesteron, testosteron.
Çeşitli: benzfetamin, sisaprid, dapson, lovastatin, omeprazol.

Farmakodinamik
Temel farmakodinamik reseptör mekanizmaları, doz-cevap eğrisi, terapötik indeksler, tolerans gelişimi, bağımlılık ve çekilme fenomenlerini içerir.

İlaçlar spesifik reseptörler üzerinden etkili olurlar. Reseptörlere agonist ve antagonist etki söz konusu olur. Bazen kompotetif antagonizm olur.

Doz-cevap eğrisine, ilaç kan düzeyleri yanında ilaçların potensi de etki eder.

Kişisel farklılıklarda vardır. Bazı hastalarda ise paradoksal etkiler olur, örneğin diazepam bazı hastaları ajite hale getirir.

Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimleri toksik yan etkilere yol açabilir: Örneğin MOI'leri le TSA'lar "sempatik fırtına"ya yol açabilir.

SSRI'lerle TSA'lar "serotonin sendromu"na yol açabilir. Disulfram ile etil alkol toksik durumlara yol açabilir.

Barbituratlar, benzodiazepinler v.b. gibi birçok ilaçlar "bağımlılık" oluşturabilirler ve / veya "çekilme (withdrawal) sendromu" na bağlı "rebound anksiyete" gelişebilir. Bunun yanında TSA'ların "çekilmesi"ne ve ait ilk yayın 1959'da yapıldı. TSA'lar dışında venlafaksin, SSRI'lar ve serotonerjik ilaçların da kesilmeye bağlı "çekilme belirtileri" gözlenmiştir. Serotonin kesilmesine bağlı bu sendromun belirtileri, ajitasyon, bulantı, dengesizlik ve disforidir.

Klinik Öneriler
İlacın seçiminden, dozajına sürdürülmesine ve kesilmesine kadar birçok alanı kapsar.

İlaç seçimi

İlaç seçiminde son 1-2 haftalık dönem göz önüne alınmalı. Bu dönemdeki belirtilere göre örneğin uykusuzluk hakimse hipnotik etkili/ yan etkili ilaçlar tercih edilmeli. İştah bozukluğu varsa ona uygun ilaçlar verilmelidir. Hedef semptomu belirlenerek ona uygun ilaç seçilmelidir.

Bu ilaç seçiminde hastanın yaşı, cinsi, yeri kullandığı diğer ilaçlar fiziksel hastalığı olup olmadığı daima göz önünde bulundurulmalıdır. TSA'lar gibi ilaçların effektif dozlarına birden bire çıkılması yan etkilere intolerans yüzünden pek mümkün olmadığından; düşük dozdan kademeli olarak etkili doza çıkılmalıdır.

İlacın yan etkileri ve terapötik cevabın çıkış dönemi hastaya mutlaka anlatılarak, hastanın bilgilendirilmelidir. Aksi halde hastalar korkup ilacı kesmektedirler.

İlaç seçiminde daha önce kullandığı ilaçlar, varsa ailede diğer bireylerde kullanılıp iyi gelen ilaçlar öncelikle tercih edilmelidir. İlaçların bağımlılık potansiyeli mutlaka göz önüne alınmalıdır (Tablo-2).

Tablo 2: İlaçları Bağımlılık Potansiyellerine Göre Sınıflandırılması.

DEA Kontrol Düzeyi	İlaç Kontrol Düzeyinin Özellikleri	Örnek İlaçlar
I	- Yüksek kötüye kullanım potansiyeli - Tıbbi tedavide kullanılmayan bu ilaçlar reçete edilemez. - Araştırmalarda kullanılabilirler.	- LSD, - Eroin, - Marijuana, - peyote, - PCP, - Meskalin, - Psilosibin, - tetrahidrokannabinoller - nikokodein, - nikomorfin
II	- Yüksek abuse potansiyeli - Ciddi fiziksel bağımlılık - Ciddi psikolojik bağımlılık - Yeniden yazılmaz	- Amfetamin, opium, morfin, kodein, hidromorfin, fenmetrazin, amobarbital, sekoborbital, pentobarbital, metilfenidat.
III	- Abuse potansiyeli I ve II'den daha az. - Orta veya düşük fiziksel bağımlılık - yüksek psikolojik bağımlılık - 6 aydan sonra yeniden yazılmalı veya 5 kereden çok reçete edilmemeli.	Glutetemid, metiprilon, nalorfin, - sulfonmetan, benzfentamin, Fendimetrazin, mazindol, klorfermin, kodein içeren ilaçlar, morfin, opium, hidrokodon, dihidro kodein, naltreksone, dietilpropion.
IV	- Düşük abuse potansiyeli sınırlı fiziksel bağımlılık. sınırlı psikolojik bağımlılık 6 aydan sonra yeniden yazılmalı veya ard arda 5 reçeteden fazla yazılmamalı.	Fenobarbital, benzodiazepinler, kloralhidrat, etilklorvinol, etinamat, meprobamat, paraldehit.
V	- En az abuse potansiyeli olan maddeler	Aktif Nonnarkotik içerikli ilaçların belirli, sınırlı miktarlarda narkotik katılmış preparatı.

Kaynaklar

1. Aşkın R. Depresyon El Kitabı, Roche Matbaası, 1999.
2. KaplanHI, Sadock BJ: Synopsis of Psychiatry. Eight edition. Williams & Wilkins Co., Baltimore- Maryland, 1998.
3. KaplanHI, Sadock BJ:Comprehensive Textbook of Psychiatry. Seventh edition. Lippincott Williams&Wilkins Co., Baltimore-Maryland, 2000
4. Yüksel, N: Psikofarmakoloji; Bilimsel tıp Kitabevi, Ankara, 1998.
5. Klein DF:(eds), Textbook of Psychopharmacology, American Psychiatric Press, Washington, 1995
6. Janicak P.G.; Davis JM,PreskornSH, Ayd, FJ:Principles and Practice Psychopharmacotherapy, Williams&Wilkins, Baltimore. 1993
7. Tuğlular, I: Psikiyatride İlaç Kullanımı, E.Ü. Basımevi, Bornova, 1991
8. Karamustafalıoğlu N, Karaman E ve Alpay N: Sitokrom CYP enzimleri ve psikotrop ilaçlar. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1997;7:5-9
9. Leonard BE:Fundamentals of Psychopharmacology, second edition, John Wiley&Sons, Chichester, 1997
10. Soykan A. Yeni antidepresan ilaçlar ve sitokrom CYP enzim etkileşimleri. 3P, Psikiyatri, psikoloji, psikofarmakoloji dergisi, 1998;6:214-219
11. Birsöz, S; Turgay, A: Psikiyatride İlaç Tedavisi. Medikomat, Ankara, 1994
12. Stahl, SM: Essential Psychopharmacology, Cambridge University Press, Cambridge, 1996
13. Scatzberg, AF; Nemeroff CB: Textbook of Psychopharmacology, Am. Psychiatric Press, Inc. Washington DC, 1995
14. Montgomery SA, Which antidepressant for which depression. In: Antidepressant Therapy at the Dawn of the Third Millennium, Briley M, Montgomery SA (eds), London, 1998, pp 333-348
15. Richelson E, Antidepressants, pharmacology and clinical use. In:Treatments of Psychiatric Disorders, A Task Force Report of the American Psychiatric Association Vol.3, Klerman GL (eds), American Psychiatric Association, Washington, 1989 pp 1773-1786
16. Rosenbaum JF, Gelenberg AJ, Drug treatment of resistant depression. In: Treatments of Psychiatric Disorders, A Task Force Report of the American Psychiatric Association Vol.3, Klerman GL (eds), American Psychiatric Association, Washington, 1989 pp 1787-1802
17. Preskorn SH.: Clinical Pharmacology of SSRI's. First Edition. Professional communications Ync., Kansas, 1996
18. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollack BV. Newer antidepressants and the cytocrom CYP system. Am J Psychiatry 1996; 153:311-320
19. Tuğlular, I: 'Atipik Antipsikotik' kavramı ve şizofreninin ilaçla tedavisinde yeni ufuklar. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1999;9: 1-14
20. Battal S., Çetin, M.: Depresyonun ilaçla tedavisinde temel ilkeler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1998;8: 202-215
21. ÇetinM ve Evren C: Atipik antipskotikler. Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-IV Sempozyum Kitabı. Editörler: Çetin, M.; Ağargün MY; Ebrinç S, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 1998, s:92-135
22. Çetin M:Psikiyatrk uygulamada ilaç etkileşimleri. Klin. Psikofarmakol. Bül.1999; 9:78-92

23. Shader RI, Greenblatt DJ Fruit juices and pharmacology. J Clin Psychopharmacol 1997; 17(4):245-6
24. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, Harmatz JS, Wright CE, Shader RI Inhibition of terfenadine metabolism in vitro by azole antifungal agents and by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: relation to pharmacokinetic interactions in vivo. J Clin Psychopharmacol 1996; 16(2):104-12
25. Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Duan SX, Karsov D, Shader RI Characterization of six in vitro reactions mediated by human cytochrome CYP: application to the testing of cytochrome CYP-directed antibodies. Pharmacology 1996; 52(2):125-34

Bölüm 34

ANTİPSİKOTİKLERİN ETKİ VE YAN ETKİLERİNİN TEMELLERİ

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

Tipik antipsikotik ilaçların başlıca ve en önemli yan etkileri parkinsonizm, akatizi ve distoni gibi EPS'lardır. 1970'li yıllara kadar süren, gerek antidepresanlar ve gerekse antipsikotikler için eski bir bir "mit" vardı: "yan etkisi görülmeyen bir ilacın klinik etkisi de yoktur!" Bu yüzden de EPS ve antipsikotik aktivitenin kaçınılmaz şekilde bağlantılı olduğu düşünülürdü. Ancak klozapinin keşfiyle birlikte bu kavram artık savunulmamaktadır. Antipsikotik etki için "altın standart" kabul edilen klozapin 'atipik' antipsikotik ilaçların ilk örneğidir. Klozapin EPS veya serum prolaktin düzeylerinde artış olmaksızın antipsikotik etki oluşturduğu için 'atipik' sözcüğü klozapinin etkilerini tipik ajanlardan ayırmak üzere kullanıldı. Daha sonra atipik tanımı, klozapinin klinik aktivite spektrumunu kapsayacak şekilde genişletildi, bu etkiler içinde tipik antipsikotiklere cevap vermeyen bazı hastaların tedavisi de yer almaktaydı.

Ekstrapiramidal semptomlar (EPS) oluşturma eğiliminin düşük olması, tardif diskineziye neden olmaması ve plazma prolaktin (PRL) düzeylerinde artışa neden olmamasıyla, klozapin haloperidol gibi 'tipik' antipsikotiklerden ayrılmaktadır. Klozapinin, haloperidol gibi tipik antipsikotiklerden farklı bir şekilde striatal dopamin D_2 reseptörüne yüksek değil, orta düzeyde afinitesi vardır, ayrıca klozapin D_2 reseptörlerini düşük oranda bloke eder. Bu iki özellikle klozapinin EPS oluşturmadan antipsikotik etki göstermesi açıklanmaktadır.

Klozapin, aynı zamanda, tipik antipsikotiklere kıyasla dirençli şizofrenler üzerinde de etkili olmasından dolayı daha üstün bir antipsikotik etki göstermektedir ki bu, ilacın farmakolojisiyle açıklanamayan bir özelliktir.

Klozapin'in en büyük eksikliği ise, yan etkilerinin çok fazla ve bazı hastalarda dayanılmaz boyutlarda olması yanında bundan da önemlisi, agranülositoz gibi bazen ölümle sonuçlanabilen önemli bir yan etkiye daha yol açmasıdır ve bu da onun tedavide yaygın olarak kullanımını engellemektedir.

Böylece klozapin, ketiapin, olanzapin, risperidon, sertindol, ziprasidon, zotepin ve amisulprid gibi yeni nesil antipsikotik ilaçların ilk örneği olmuştur (6).

Klinik düzeyde ve olmasının bu tanım için esas teşkil ettiği kabul edilse de, 'atipik' olmanın tanımı açık değildir.

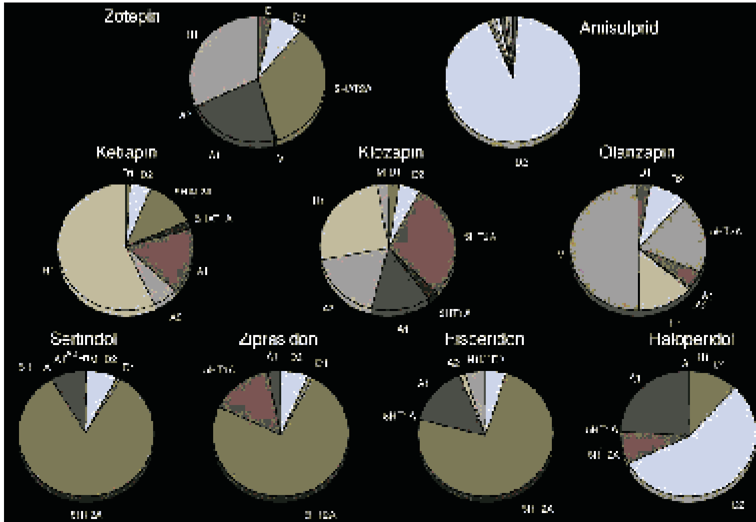
Atipiklik Ölçütleri:

- Azalmış EPS yan etkisi,
- Plazma prolaktin düzeylerini yükseltme kapasitesinin düşük olması,
- Negatif semptomlara da etkili olma,
- Tedaviye dirençli olan hastaların tedavisinde etkinlik,
- Merkezi sinir sisteminde (MSS) multipl nörotransmitter reseptör afinitesi ve limbik seçicilik,
- Haloperidole duyarlı maymunlarda distonik eğilim (6).

ANTİPSİKOTİK YAN ETKİLERİNİN TEMELLERİ-1: *Reseptör Bağlanması:*

Antipsikotiklerin çeşitli farmakolojik etkileri arasında, MSS nörotransmitter reseptörleri üzerindeki etkileri yoğun bir araştırma alanı olmuştur. Antipsikotik ilaçların reseptör profilleri, etkilerini ve yan etkilerini tahmin etmede kullanıldığı gibi, ilaçlar arasında karşılaştırmalar yapmak için uygun bir temel de sağlamaktadır.

Şekil 1: Farklı yeni kuşak antipsikotiklerin farklı nörotransmitter reseptörleri için in vitro afiniteleri



Pasta grafikleri, yayınlanmış IC_{50} ya da K_i değerlerinden birini alarak ve toplam aktivite yüzdesine çevrilerek oluşturulmuştur. Reseptör pasta grafikleri çeşitli antipsikotiklerin sınıflandırılmasına da olanak verir ve bunlar kabaca şunlardır:

1. *Multipl reseptörlerle etkileşime girenler:* klozapin, olanzapin, zotepin ve ketiapin.
2. *5-HT_2 reseptörleri için baskın bir seçiciliğe sahip olanlar:* örn. risperidon, sertindol ve ziprasidon.
3. *D_2 reseptörleri için baskın seçici olanlar:* örn. haloperidol ve amisulprid (6).

Seeman ise (32), antipsikotik ilaç çözünme sabitlerini kullanarak:

1. *D_2 reseptörüne dopaminden daha sıkı bağlanan ilaçlar = EPS'ye yol açan antipsikotik ilaçlar:* (örn. trifluperazin, klorpromazin, raklooprid, tioridazin, haloperidol, flufenazin ve risperidon)
2. *Çok az EPS'ye yol açan veya hiç EPS oluşturmayan ilaçlar:* (örn. sertindol, olanzapin, loksapin, molindon, remoksiprid, klozapin, perlapin, ketiapin ve melperon) D_2 reseptörüne dopaminden daha gevşek bağlandını buldu.

Tablo 1. Reseptör afinite oranları ve klinik etki ilişkisi.

İlaç	**5-HT1A>D2**	**5-HT2>D2**	**Alfa1≥D2**		**M2≥D2**	**H1≥D2**
	Antidepresan Etki	Atipiklik	Ortostatik Hipotansiyon	**Alfa2≥D2** Artı etkinlik	Antikolinerjik	Sedasyon, Kilo artışı
Haloperidol	X	X	√	X	X	X
Amisulprid	X	X	X	X	X	X
Ziprasidon	√	√	X	X	X	X
Risperidon	X	√	√	X	X	√
Sertindol	X	√	X	X	X	X
Olanzapin	X	√	√	X	√	√
Zotepin	X	√	√	X	X	√
Ketiapin	X	√	√	√	X	√
Klozapin	X	√	√	√	√	√

3. Seeman aynı zamanda D_2 reseptörüne gevşek veya sıkı bağlanmanın, antipsikotik ilaçların reseptörden sırasıyla, hızlı veya yavaş ayrılmasıyla ilişkili olduğuna doğrudan kanıt gösterdi (örn. raklopriid ve iodobenzamid ile). Örneğin, en gevşek bağlanan atipik antipsikotik

ilaçlardan olan klozapin ve ketiapin D_2 reseptörlerinden dakikalar içinde ayrılırken, daha sıkı bağlanan antipsikotik ilaçlardan olan haloperidol, klorpromazin veya olanzapin dopamin tarafından reseptörden 100 kat daha yavaş ayrılmaktadır (32).

ANTİPSİKOTİK YAN ETKİLERİNİN TEMELLERİ- 2: ***Reseptör İşgal Oranları:***

-D_2 İşgali:

Farde ve arkadaşları (103) farklı antipsikotik kullanımı ile klinik yanıt ve ekstrapiramidal yan etkiler için eşik değerin, farklı D_2 işgaline göre ayırdedilebileceğini ve klinik yanıt için eşik değerin ekstrapiramidal yan etkiler için olandan daha düşük olduğunu buldular.

Sonuçta:

· D_2 işgalinin %65'lik bir eşik değerde belirgin bir yanıt oluşturduğunu (sırasıyla klozapin ve ketiapin, olanzapin ve risperidon);

· %78'in üstünde D_2 işgali olan 5 kişiden 4'ünde EPS yan etkiler görüldü.

· %72'nin üstünde D_2 işgali olan hastalarda belirgin prolaktin yükselmesi görüldü ve bu ilişki bir başka çalışma grubunda da doğrulandı .

Böylece görece tipik bir antipsikotik olan haloperidolle bile, klinik olarak uygun olmasa bile yalnızca D_2 işgalini optimum düzeyde tutarak bile EPS yan etkilerin olmadığı bir antipsikotik etki elde etmek mümkün olabileceği sonuıcuna varıldı. Yüksek D_2 işgali ve ekstrapiramidal yan etkiler arasında benzer bir ilişki, SPECT kullanılan çalışmalarda da gözlenmiştir.

- 5-HT_{2A} İşgali:

Yeni antipsikotiklerin çoğu (risperidon, olanzapin, klozapin, ketiapin, amisulprid ve ziprasidon) D_2'ye kıyasla belirgin olarak daha fazla 5-HT_{2A} reseptörünü işgal ederler.

Bu özellik atipiklik için gerekli gibi kabul edilirken; amisulprid'in 5-HT2A reseptörüne hiçbir afinitesi yoktur. Buna karşılık loksapin ve klorpromazin gibi tipik antipsikotiklerin 5-HT_{2A} işgali eşit derecede yüksektir. Yine atipik antipsikotiklerin, antipsikotik etkinin oluşmadığı küçük dozlarda yüksek 5-HT_{2A} işgaline örn. risperidon için <2 mg/gün, olanzapin için <5 mg/gün ve klozapin için 50 mg/gün) sahip olmaktadırlar ve bu atipik antipsikotikler yalnızca D_2 işgal oranlarının %65'i geçtiği dozlarda etkili olurlar.

5-HT_{2A} işgalinin varlığı, D_2 ile ekstrapiramidal yan etki ilişkisi üzerinde azaltıcı

bir etki gösterir mi? Bunun doğru olduğunu gösteren dolaylı hayvan verileri olmakla birlikte bu soruyu yanıtlamaya yönelik yeterince iyi klinik veri yoktur. Mevcut büyük çaplı klinik çalışmaların çoğu yüksek doz tipik antipsikotikler kullanmış (örn. %90'ın üstünde D_2 işgaline yol açan 10-20 mg/gün haloperidol) ve bunları %80'in altında D_2 işgaline yol açan atipik antipsikotik dozlarıyla karşılaştırmıştır. Tipik ya da atipik bütün antipsikotikler, D_2 reseptörünü %78-80'in üzerinde işgal ettiklerinde ekstrapiramidal yan etkilere yol açarlar; bu durumda ise eşzamanlı 5-HT_{2A} blokajı bir ayrıcalık oluşturmaz. Bu bağlamda, klozapin ve ketiapin D_2 işgali açısından bu eşik değeri hiç geçmediklerinden, ekstrapiramidal yan etkilere yol açmazlar. Risperidon, doza bağımlı bir şekilde bu eşik değeri geçtiğinde, yine doza bağımlı bir biçimde ekstrapiramidal yan etkilere yol açar.

SDA'lardaki (risperidon) gibi yüksek D_2 reseptör işgali durumunda ancak orantılı olarak daha yüksek 5-HT_2 reseptör işgali olduğunda daha az EPS gelişmektedir.

Yüksek 5-HT_2 reseptör işgali bir sınıf etkisi gibi görülmektedir ve klinik olarak etkili dozların altında bile oluşur. Bu nedenle 5-HT_2 reseptör blokajı antipsikotik aktivite için muhtemelen yeterli değildir fakat genel etkinliğe ve daha az EPS'nin olduğu bir yan etki profiline katkıda bulunabilir.

Diğer yeni antipsikotiklerden farklı olarak, klozapine benzer şekilde ketiapin de D_2 reseptör işgali yönünden çok iyi bir profile sahiptir. Ketiapin son dozdan 12-24 saat sonra minimum D_2 reseptör işgali ile orta düzeyde bir zirve (peak) yapar ve ardından hızlı bir iniş görülür (9). Bu, son dozdan sonra sürekli yüksek D_2 reseptör işgali gösteren (%60) klozapin dışında, bütün diğer antipsikotiklerin tam tersi bir durumdur. Ketiapinle oluşan bu geçici işgal, D_2 reseptörüne gevşek bağlanması ve dopaminin ketiapinin yerini alma yeteneğiyle ilişkili olabilir.

Bu geçici ve düşük D_2 reseptör işgalinin, EPS oluşturmaması ve prolaktin yükselmesi ve sonuçta da yeniliğini açıklayabileceği ileri sürülmektedir.

Geçici yüksek D_2 reseptör işgalinin antipsikotik yanıt için yeterli olabileceği ve sürekli yüksek D_2 reseptör işgalinin ise yan etkilerle ilişkili olduğu öngörüsü de vardır (6).

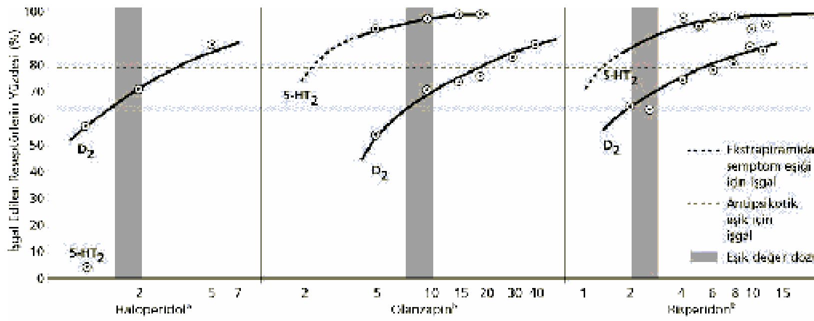
Yeni antipsikotik ajanların insanlarda etki mekanizmasını değerlendirebilmek için, klinik dozlarda reseptör işgalinin düzeyini saptamak üzere çalışmaların çoğu küçük sayıda hasta veya gönüllü üzerinde PET çalışmaları yapılmıştır.

Tipik antipsikotiklerin hemen hemen çoğunda tedavi edici dozda yüksek oranda D_2 reseptör işgali vardır ve bu çok uzun sürelidir. Halbuki çoğu yeni antipsikotikte tedavi edici dozlarda D_2 reseptör işgal oranı çok daha düşüktür. Özetle D_2 reseptör işgal oranı ve süresi arttukça, antipsikotiklerin en önemli yan etkilerinden olan EPS ve PRL de aynı oranda artmaktadır. Bunlar Tablo 2'de ve Şekil-2 ve 3'de görülmektedir.

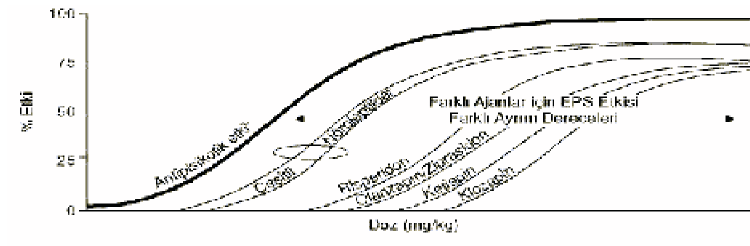
Tablo 2. D_2/5-HT_2 reseptör işgalleri (6)

Reseptör	**Klozapin**	**Risperidon**	**Ketiapin**	**Olanzapin**	**Sertindol**	**Ziprasidon**	**Amisulprid**
D_2	Orta	Yüksek	Düşük/orta	Orta/yüksek	?Yüksek veya düşük?	Yüksek	Yüksek
5-HT_2	Çok yüksek	Yüksek/ çok yüksek	Orta/yüksek	Yüksek	Yüksek	Çok yüksek	Düşük

Şekil 2: Tipik ve atipik antipsikotiklerde doza bağlı antipsikotik etki başlangıcı ve EPS yan etki eşiği (9)



Şekil 3: Çeşitli atipik antipsikotiklerde doza bağlı antipsikotik etki başlangıcı ve buna bağlı EPS yan etki geliştirme ve prolaktin yükseltici etkileri (41)



ANTİPSİKOTİK YAN ETKİLERİNİN TEMELLERİ- 3: *Limbik Seçicilik Hipotezi:*

Antipsikotik aktivitenin EPS eğiliminden ayrıştırılmasını açıklayan bir başka yaygın hipotez de limbik seçicilik hipotezidir. Bu hipotez, minimal EPS'ye sahip antipsikotik ilaçların limbik ya da kortikal beyin bölgelerindeki dopamin reseptörlerini selektif olarak bloke ettiği, halbuki, EPS oluşturan ilaçların dopaminin etkilerini aynı zamanda nigrostriatal fonksiyonda da bloke ettiği gözlemine dayanır.

Tipik antipsikotik ilaçların (örn. haloperidol ve klorpromazin) 21-28 günlük tekrarlayan oral uygulaması, hem motor sistemle ilişkili A9 hem de limbik sistemle ilişkili A10 hücre bölgelerinde spontan olarak aktif dopamin hücrelerinin sayısında bir azalmaya neden olur, bunun nedeni bir tonik depolarizasyon durumu gelişmesidir (depolarizasyon inaktivasyonu). Ancak klozapin, kronik uygulamadan sonra dopamin A9 hücrelerinin depolarizasyon inaktivasyonuna yol açamamıştır. Bu bulgular, limbik sistemle ilişkili dopamin A10 hücrelerinin zamana bağımlı inaktivasyonunun antipsikotik ilaçların etkinliği ile ilişkili olabileceğini, oysa motor sistemle ilişkili A9 hücrelerinin inaktivasyonunun yan etki eğilimleriyle ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir. İnsanlarda antipsikotik uygulamasında klinik etkilerde gözlenen gecikme ve bu modelde etki oluşturmak için ilaçların tekrar tekrar uygulanma gereksinimi bu ilişkiyi destekler.

Bu modelden yararlanarak yeni antipsikotikler ikiye ayrılmıştır:

1-Limbik (A10) seçiciler: olanzapin,ketiapin ve sertindol
2- Limbik (A10) seçici olmayanlar: risperidon ve ziprasidon

Bu bulgulara dayanarak EPS eğiliminin olanzapin, ketiapin ve risperidon için sınırlı olması gerektiği sonucuna varılabilirse de, laboratuvarların bildirdiği sonuçlar arasında anlamlı farklar vardır, bu da modelin güvenilirliği ve öngörürlüğü (predictability) hakkında şüphe doğurmaktadır (6).

ANTİPSİKOTİK YAN ETKİLERİNİN TEMELLERİ- 4: *Erken Gen Ekspresyonu:*

Klozapin ve haloperidolün akut uygulaması, ön beyinde c-fos ekspresyonunda farklı uyarılma modelleri oluşturur.

1- **Haloperidol** fos-benzeri immun reaktiviteyi (FLI=fos-like immunoreactivity) hem motor sistemle ilişkili (örn. dorsolateral striatum) hem de limbik sistemle ilişkili (örn. nukleus accumbens, lateral septum ve prefrontal korteks) bölgelerde artırmıştır.
2- **Klozapin** ise, bu etkiyi yalnızca limbik sistemle ilgili bölgelerde gösterilmiştir (6)

Antipsikotik ilaçlarla akut tedavi sonrası FLI'nın uyarılması ve bu ajanlarla gözlenen gecikmiş klinik etkiler arasında bir uyuşmazlık vardır. Klozapin ve ketiapin limbik sistemle ilişkili bir yapıda deltafosB ekspresyonu gösterir, oysa haloperidol selektif olmayan bir ekspresyon yapısı gösterir, limbik ve motor sistemle ilişkili alanlar eşit derecede etkilenir. Risperidon ve olanzapin'in ise, nukleus akkumbens veya prefrontal korteks'te değil de, kaudat ve putamen'de (EPS ile ilişkili bir bölge) küçük ama anlamlı düzeyde deltafosB'yi uyardığı gösterilmiştir (93).

ANTİPSİKOTİK YAN ETKİLERİNİN TEMELLERİ- 5: *Prepulse inhibisyonu:*

İrkilme (startle) refleksinin prepulse inhibisyonu (PPI) şizofreni hastalarında azalır (bir prepulse uyaranı ile irkilme refleksinin azalması). Sıçanlarda PPI, psikotomimetik yarışmasız glutamat antagonisti fensiklidin (PCP= phencyclidine) ile azalmakta veya ortadan kalkmaktadır. PCP'nin etkileri haloperidol gibi antipsikotiklerle tersine döndürülemezken; klozapin , olanzapin ve ketiapin gibi atipik ajanlarla tersine döndürülür. Risperidon ise, PCP ile tedavi edilen sıçanlarda PPI'yı eski haline getiremez (6) .

ANTİPSİKOTİK YAN ETKİLERİNİN TEMELLERİ- 5: *Prolaktin Yükselmesi:*

Prolaktin (PRL) salgısı bilindiği gibi, normalde dopamin tarafından inhibe edilir. Antipsikotik tedavinin laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda gözlenen en önemli endokrinolojik yan etkisi prolaktin salgısının artmasıdır (115). PRL artışı erkeklerde empotans ve kadınlarda galaktore, jinekomasti, adet düzensizlikleri gibi nöroendokrin komplikasyonlara yol açabilir. PRL artışı yönünden antipsikotikler arasında farklar vardır. Örneğin, klozapin insanlarda çok az ya da hiç prolaktin artışı yaparken; hayvanlarında ise, haloperidol prolaktinde kalıcı artışlara yol açarken, klozapin geçici bir artış gösterir (6).

ANTİPSİKOTİK YAN ETKİLERİNİN TEMELLERİ- 6: ***Kapur'un Çabuk Ayrılma (Fast Dissociation) Hipotezi:***

Bu bölümde, çoğunlukla Kapur ve Seeman 2001; Am J Psychiatry; 158:360-369'de "Atipikliğin Yeni Tanımı Dopamin D_2 Reseptöründen Kapur'un Çabuk Ayrılma (Fast Dissociation) Hipotezi" (9) başlıklı makalesi temel alınmıştır. 'Atipik' teriminin yeni antipsikotikleri (risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon, amisulprid, sertindol ve aripiprazol) tanımlamada kullanılması konusunda hemen hemen evrensel bir konsensus olduğundan, bu yeni ilaçlar ve tipik antipsikotikler arasında ne gibi farklar olduğunu irdelenmiştir.

Bir reseptörde ilaç etkisini tartışırken en sık kullanılan parametre ilacın afinitesidir: bazı ilaçların D_2 reseptörüne afinitesi çok yüksektir (örn. haloperidol); diğer bazı ilaçların dopamin reseptörüne afiniteleri düşüktür (örn. klozapin).

Afinite (K_d), genellikle reseptör taşıyan bir doku ile farklı konsantrasyonlarda antipsikotiği bir test tüpünde karıştırarak ölçülür. İki saat sonra reaksiyon dengeye ulaştığında ölçülen afinite, reseptörlerin %50'sini işgal etmek için gerekli ilaç konsantrasyonudur. Afinite ölçümleri denge durumunun faydalı göstergeleri olmakla birlikte, insandaki dinamik sinir iletisi ilaç-reseptör etkileşiminin dengeye ulaşması için 2 saat beklemez. Dinamik ilaç-reseptör etkileşim süreci daha temel parametrelerle daha iyi elde edilir: birleşme ve ayrılma oranları.

Bir antipsikotiğin bir reseptöre bağlanması dinamik bir süreçtir ve oluşan sürekli birleşme ve ayrılma aşağıdaki gibi gösterilebilir:

k_{on}	k_{off}	
D+R →	DR →	D+R
(İlaç) (reseptör)	(İlaç-reseptör kompleksi)	(İlaç) (reseptör)

Bu denklemde de gösterildiği gibi, bir ilaç (D=drug) "on" oran sabiti, k_{on} (birim konsantrasyon^{-1} zaman^{-1}) ile düzenlenen oranda bir reseptöre (R) bağlanır. İlaç-reseptör (DR) kompleksinin ayrılma oranı "off" oran sabiti olan k_{off} (birim zaman^{-1}) ile saptanır. **Afinitenin olağan ölçütü olan K_d yalnızca k_{off}/k_{on}**

oranıdır. Dolayısıyla afinite başka bir şeye değil, oran sabitlerine bağlıdır. D_2 reseptörü için düşük afinitenin, D_2 reseptöründen tam anlamıyla hızlı bir ayrılmadan kaynaklanmaktadır. Düşük afinite, atipik antipsikotiklerin etkisi için gerekli ve yeterli bir özelliktir (9).

Bildiğimiz kadarıyla, D_2 blokajı olmaksızın antipsikotik etki oluşturmak için gösterilen tüm çabalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Kayda değer son başarısızlıklar arasında yalnızca 5-HT_2 (MDL- 100907), D_4 (L-745,850), 5-HT_2 ve D_4 (fananserin) ve dopamin D_1 reseptörleri (SCH-23390) üzerinde etki eden ilaçlar yer almaktadır.

5-HT_2/ D_2 hipotezini destekleyen önemli bir makalede Meltzer ve Stockmeier (115) 37 antipsikotiğin (o dönemde bazısı klinik olarak kanıtlanmıştı; diğerleri ise preklinik safhadaydı) in vitro bağlanma profillerini çalıştılar. Bu rapor atipik olma ile ilgili serotonin-dopamin hipotezinin dönüm noktasını oluşturur. Rapor, atipiklerin 5-HT_2 ve D_2 afiniteleri arasında, tipik antipsikotiklere göre daha büyük fark bulunduğunu gösterdi. Yani, atipik antipsikotiklerin tipiklerden, 5-HT_2 reseptörüne daha yüksek afiniteleri nedeniyle değil de, D_2 reseptörüne daha düşük afiniteleri ile ayrıldığı gösterildi. Aynı sonuçlar hayvan modellerinde yapılan in vivo afinite ölçümleri ile de bulundu. Makaledeki ayırdedici işlev analizi (discriminant function analysis) düşük D_2 afinitesinin atipik olmada tek en büyük faktör olduğunu gösterdi, yüksek 5-HT_2 afinitesinin rolü açıkça ikinci sırada geliyordu.

Kapur ve Seeman (9) tarafından başka bir reseptör profiline ihtiyaç olmaksızın, ***D_2 reseptöründe düşük afinitenin atipik antipsikotik aktivite oluşturmak için yeterli olduğunu ileri*** sürülmüştür. Yine aynı yazarlar ancak D_2 reseptörü için düşük afinite paydası altında birleştiklerinde 5-HT_2/D_2 ve D_4/D_2 oranlarının rolü geçerlidir demektedirler. Gerçekten de bugünkü atipik antipsikotik kuşağı, yüksek düzeyde 5-HT_2 veya D_4 aktivitesine sahip olduğu için değil, D_2 reseptöründe düşük afiniteye sahip oldukları için atipiktir. Bu, şu soruyu akla getirmektedir: D_2 reseptöründe düşük afinite neden atipikliğe neden olmaktadır?

Bütün antipsikotikler (tipik veya atipik) D_2 reseptörüne benzer bir oran sabiti ile bağlanırlar (k_{on}); tek farkları reseptörden ayrılma hızlarıdır (k_{off}). Reseptörden ayrılma hızları (k_{off})ve düşük afinite (K_d) arasındaki bu ilişki altta yatan kritik moleküler özelliktir ve D_2 reseptöründeki düşük afinitenin neden atipik antipsikotik etkiye yol açtığını açıklar. Teorik olarak k_{on}'da veya k_{off}'daki bir fark düşük afiniteye yol açabilir buna karşın k_{on}'daki farklılıklar afinitede belirgin farklılığa neden olmamaktadır (9).

Test tüpü deneylerinde antipsikotikler yarışma olmaksızın (genellikle) reseptörlere bağlanırlar, oysa beyinde antipsikotikler her zaman endojen dopaminle yarışırlar. Bir ilacın reseptörden ayrılma hızı (k_{off}), ilaçların ve dopaminin nasıl yarıştığının en önemli belirleyicisidir. k_{off} ne kadar hızlıysa ilaç da dopamin dalgalanmalarına o kadar hızlı yanıt verir. k_{off} yavaşladıkça ilaç da endojen dopamindeki değişikliklere verdiği yanıtta yavaşlar. Hastalarda düşük afinitesi olan antipsikotikler orantılı olarak daha yüksek dozlarda verilmektedir. Örneğin haloperidol için olağan klinik doz 2-4 mg/gün iken, klozapin için 200-400 mg/gün'dür (klozapinin afinitesi haloperidolden 100 kat daha azdır). Dozun büyüklüğü antipsikotik molekülün bireysel davranışını değiştirmemekle birlikte, sistem için ilgi çekici sonuçları vardır. Yarışmalı bir modele k_{on}, k_{off}, ve haloperidol ve klozapin konsantrasyonlarını koyduğunuzda, klozapinin haloperidolden 100 kat daha hızlı denge durumuna ulaştığı görülür. Bir kez dengeye ulaştıktan sonra, haloperidolün bir kez reseptörlere bağlanıp ayrıldığı sürede klozapin bu işi 100 kez yapar. Sonuç olarak, fizyolojik uyarı sonucu endojen dopamin konsantrasyonu yükselirse, klozapin benzeri ilaçların (yaklaşık 100 kat daha hızlı k_{off}'a sahiptir) reseptör işgalleri çok daha hızlı azalır ve dopamindeki dalgalanmalara çok daha hızlı yanıt verir. Özet olarak, klinik koşullar altında hızlı bir koff değeri olan antipsikotikler, D_2 reseptörleri blokajında reseptöre hızlı bağlanır, hızlı dönüşüme uğrar ve hızlı ayrılırlar (9).

Beyindeki reseptör işgalini inceleyen çalışmalarda klozapinin hızlı ve geçici bir D_2 işgaline neden olduğu gösterilmiştir. Oysa haloperidol aynı modellerde uzamış bir işgale neden olur. Bir örnek olarak 40 mg/kg intraperitoneal klozapinin 30 dakika içinde %61 oranında D_2 işgali oluşturduğunu buldu; bu işgal 4 saatte %0'a inmektedir. Haloperidol ise (1 mg/kg intraperitoneal) 30 dakikada %57 oranında işgal oluşturdu ve 4. saatte bu oran hâlâ %62 düzeyindeydi. Geçicilikle ilgili benzer ve paralel bir kanıt da prolaktin yükselmesi ile ilgili olarak bulundu. Örneğin hem klozapin (20 mg/kg intraperitoneal) hem de haloperidol (0.25 mg/kg intraperitoneal) sıçanlarda güçlü bir prolaktin yükselmesine yol açtı (hem klozapin hem de haloperidol için 30 dakikada <10 ng/ml'lik bir başlangıç değerinden 70 ng/ml'lik bir tepe değerine yükselmiştir. Ancak klozapinle oluşan prolaktin yükselmesi 2 saatte tamamen normale dönerken, haloperidol düzeyi ilacın alınmasından sonraki 4. saatte hala yüksekti (yaklaşık 70 ng/ml) (9).

Bu bulguları oluşturan kalıbı hastalarda tekrarlayarak atipik antipsikotikler olan klozapin, ketiapin ve olanzapinle belirgin geçici prolaktin yükselmeleri oluşturulduğunda, prolaktin salınımına etkisi zayıf atipik antipsikotiklerden olan olanzapin, klozapin ve ketiapinle bile, hemen tüm hastalarda ilacın son

dozunu aldıktan 2-6 saat sonra prolaktin yükselmesi görülmüştür. Dolayısıyla, atipik antipsikotikler prolaktin yükselmesine yol açmıyor değildir; yalnızca geçici bir prolaktin yükselmesine yol açarlar, bu da D_2 blokajının geçici fonksiyonel etkilerinin bir göstergesidir. Prolaktin yükselmesi bir sonraki dozun zamanı geldiğinde düştüğü için, prolaktini yükselten antipsikotiklerde gözlendiği gibi ilaç birikimine ve sürekli yüksek düzeylere yol açmaz(9).

Saniyeler ve dakikalar gibi kısa zaman dilimlerinde, ayrılma büyük oranda ilacın k_{off}'u ile saptanır. Ancak saatler ve günler gibi daha uzun zaman dilimlerinde beyindeki ilaç düzeyleri de değişir. Böylece moleküler düzeyde hızlı ayrılmaya ek olarak, ilaçlar sistem düzeyinde de farklı işgal biçimleri gösterirler, sistem düzeysindeki bu işgal büyük oranda ilaç uygulaması ile beyindeki düzeylerinde oluşan değişime benzer biçimde gerçekleşir. Belli bir ilaç için bile (örneğin moleküler k_{off}'u sabit olan) sistem düzeysindeki farklı yapıdaki geçici işgaller, önemli ve farklı sonuçlara yol açarlar. Haloperidolün belli bir dozunu günlük enjeksiyon (sistem düzeysinde geçici olarak yüksek işgale yol açar) veya subkütan pompa (sistem düzeyinde sürekli işgale yol açar) yoluyla uygulandı ve sürekli biçimdeki uygulamanın D_2 reseptörlerinde belirgin şekilde sürekli yüksek düzeyde regülasyona (up-regulation) yol açtığını ve sonra gelen dopamin blokajına tolerans oluştuğunu bulundu. Sürekli uygulamanın tardif diskinezi benzeri motor semptomlara (up-regülasyonu çağrıştıran) neden olduğunu ortaya koydu; oysa ki, aralıklı (haftalık) uygulama bu motor semptomlara yol açmadı, eğer bir etki oluşturduysa da bu, dopamin blokajına daha fazla duyarlılığı çağrıştıran distoni benzeri akut ekstrapiramidal semptomlardı. Başka bir çok çalışmadabenzer bir yapı gözlendi; sürekli blokaj tolerans ve up-regülasyona yol açarken geçici işgal toleransı ve up-regülasyonu önlemekte ve sistemi antipsikotiklerin antidopaminerjik etkilerine daha duyarlı hale getirmekteydi. Sürekli işgale kıyasla geçici işgale verilen bu farklı yanıt, dopamin sisteminin altta yatan bir özelliğini yansıtmaktadır, zira benzer yapıdaki değişiklikler Parkinson hastalığı veya ilaç kötüye kullanımı bağlamında dopaminerjik agonistlerle de gözlenmiştir (9).

Klozapinin başka antipsikotiklerde bulunmayan en belli başlı özelliklerinden biri de, tipik antipsikotiklerle tedaviye dirençli olan hastalardaki etkinliğidir. Diğer taraftan yeni antipsikotiklere (risperidon) yanıt vermeyen hastalar klozapine ve olanzapine iyi yanıt verirler (116,117). Dirençli hastalığı olanlarda tercih edilen etkisinin kesin sebebi bilinmemektedir. Çalışmalar klozapinin afinitesinin yüksek olduğu hemen bütün reseptörlerde (örn. $5\text{-}HT_2$, D_4 ve muskarinik) atipiklerin de afinitesinin yüksek olduğunu göstermiştir, ancak klozapinin bu tür hastalardaki etkisini diğer atipikler taklit edememektedir.

Tekrarlayan geçici blokajla, dopamin sistemi dopamin blokajının etkilerine daha duyarlı hale gelir, oysa sürekli dopamin blokajı ile sistem tolerans kazanır ve up-regülasyon (yukarı doğru düzenleme yapar) oluşur. Klozapin, hem moleküler düzeyde hem de sistem düzeysinde çabuk ayrılmaya yol açarak sistemi duyarlı hale getirebilir. Klozapinin bu özelliği, dirençli hastalığı olan hastalardaki tedavi edici etkisinin temeli olarak ileri sürülmektedir. Aynı zamanda, diğer bazı reseptörlerdeki etkisi de, dirençli semptomları olan hastalardaki eklenmiş etkisine katkıda bulunan kilit bir rol oynamaktadır. Dirençli semptomların tedavisinde klozapinin etkisini taklit edebilecek klozapin harici bir antipsikotik çıkana kadar, her iki opsiyon da dikkate alınmalıdır (9).

ANTİPSİKOTİK YAN ETKİLERİNİN TEMELLERİ- 7: *Atipikliğin Belirleyicisi Olarak 5-HT_2/D_2 Oranı Hipotezi:*

Düşük D_2 afinitesi atipiklik için belirleyici güç olmasına rağmen, 5-HT_2 afinitesinin yine de gerekli olduğu ileri sürülebilir (5-HT_2/D_2 oranı tartışması). Ancak bir dizi kanıt bu olasılığın aksini gösterir. Amisulprid ve remoksiprid (aplastik anemiye yol açtığı için klinik kullanımdan kaldırılmıştır) gibi atipik antipsikotikler, 5-HT_2 reseptörüne hiçbir afiniteleri olmadığı halde klinikte atipik olarak fayda gösterirler. Amisulprid özellikle ilginçtir, zira pozitif semptomların tedavisinde en az haloperidol kadar etkili olduğu gösterilmiştir; daha az ekstrapiramidal yan etkisi vardır ve negatif semptomların tedavisinde daha etkilidir, yani risperidon ve olanzapin gibi multireseptör etkili atipiklerin klinik profiline uyar ancak diğer reseptörlerde hiç etki göstermez.

5-HT_2/ D_2 oranı tartışması insan PET verileriyle uyumlu değildir. Olanzapin (<5 mg/gün) ve risperidonun (<2 mg/gün) tedavi edici dozlarının altındaki dozlar, D_2 işgaline karşılık yüksek 5-HT_2 işgal oranlarına sahiptir; ancak bu dozlarda antipsikotik etki için çok düşük dozlardır(9).

ANTİPSİKOTİK YAN ETKİLERİNİN TEMELLERİ- 8: *Atipikliğin Belirleyicisi Olarak D_4 Reseptör Antagonizması Hipotezi:*

Haloperidol ve klorpromazin gibi tipik ilaçların D_4 reseptörü için afinitesi, klozapin veya olanzapin gibi ilaçlardan kesin olarak daha yüksektir . Dolayısıyla tipik antipsikotikler D_4 reseptörlerini atipiklerden daha bloke ederler. Bunun ışığında:

1- D4 blokajını esas alan bir atipiklik modeli D_2'yle ilişkili olmadıkça ve yüksek bir D_4/ D_2 oranından sözedilmedikçe desteklenemez. D_4/ D_2 oranı

tartışması (tıpkı 5-HT_2/ D_2 oranı tartışması gibi) için de yeterli kanıt yoktur. Öncelikle, haloperidol D_4 reseptöründe klozapinden daha etkili olduğu için, orandaki farklılıklar D_4'deki farklılıklardan değil D_2'deki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

2- D_4 reseptörü için pratik olarak hiç afinitesi olmayan ilaçlar, örneğin ketiapin ve amisulprid gibi atipik antipsikotiklerdir.

D_4 reseptörü için selektif ilaçlarla veya 5-HT_2 ve D_4 selektivitesini biraraya getiren ilaçlarla yapılan klinik çalışmalarda antipsikotik etkinliğe dair kanıt elde edilmemiştir. Dolayısıyla yüksek D_4 afinitesi, atipik antipsikotik aktivite için ne gereklidir ne de yeterlidir (9).

SONUÇ

Bu gün için antipsikotik etkide ve başta EPS ve PRL yükselmesi gibi yan etkileri açıklamada temel düzenek D_2 reseptör antagonizmasıdır. Bunu ise, striatal D_2 reseptör işgal oranı (%65 işgal halinde antipsikotik etki, %72'den daha fazla işgal halinde PRL yükselmesi ve %78'den daha fazla işgal halinde ise EPS yan etkileri ortaya çıkmaktadır) ile antipsikotiklere göre değişen D_2 reseptöründen ayrılma hızı ve limbik seçicilik belirlemektedir. Bunun dışında 5HT_{2A} reseptör antagonizması da yardımcı olarak görev yapmaktadır. Bunların dışındaki hipotezlerin antipsikotik etkiyi ve yan etkileri açıklamada fazla anlamlılığı yoktur.

Kaynaklar:

1. Kupfer D, Sartorious N. The usefulness and use of second generation antipsychotic medications. Curr Op Psychiatry 2002;15(Supplement 1): S1-S27
2. Lang A, Soosaar A, Koks S, Volke V, Bourin M, Bradwejn J, Vasar E. Pharmacological comparison of antipsychotic drugs and sigma-antagonists in rodents. Pharmacol Toxicol 1994;75:222-227.
3. Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni. Cilt 1. 2001., İstanbul.
4. Kaplan H, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th edition, Philedelphia, Lippnicott Williams and Wilkins, 2000.
5. Stahl SM. Essential Pschopharmacology, Neuroscientific basis and practical applications. Second edition. Cambridge University Pres, Cambridge,2000.
6. The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3:339-349.
7. Nasrallah HA, Smeltzer DJ. Contemporary diagnosis and management of the patient with schizophrenia. Handbooks in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, 2002.
8. Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. Hum Mol Genet 2002;11:2517-2530.

9. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. Am J Psychiatr 2001;15:360-369.
10. Kapur S, Seeman P. Atypical antipsychotics, cortical D(2) receptors and sensitivity to endogenous dopamine. Br J Psychiatry 2002;180:465-466.
11. Stefan M,Travis M, Murray RM. An Atlas of Schizophrenia, The Parthenon Pub Group, New York, 2002.
12. Kerwin R. From pharmacological profiles to clinical outcomes. Int Clin Psychopharmacol 2000;15(Suppl 4):S1-S4.
13. Kopala LC, Fredrikson D, Good KP, Honer WG. Symptoms in neuroleptic-naive, first-episode schizophrenia: response to risperidone. Biol Psychiatry 1996;39:296-298.
14. Ko F, Seeman P, Sun WS, Kapur S. Dopamine D2 receptors internalize in their low-affinity state. Neuroreport. 2002;13:1017-1020.
15. Evren EC. Atipik antipsikotikler. Klinik Psikiyatri Bülteni 2002;12:31-37.
16. Evren EC. Klozapin:bir gözden geçirme. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1996; 6: 28-33.
17. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Starkowski SM Quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. The research poster presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting, October 23-28, 2001, Honolulu, Hawaii.
18. Grcevich S, Delong VY A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of psychosis in children and adolescents. Research poster presented at the 2001 International Congress on Schizophrenia Research. April 28-May 2, 2001.
19. Kraus T, Haack M, Schuold A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M, Pollmacher T. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. Am J Psychiatry 1999; 156:312-314.
20. Mc Conville B, Carrero L, Sweitzer D Long-term effectiveness of quetiapine in psychotic adolescents. A Research Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 13-18, 2000. Chicago, Illinois.
21. Synder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1026-1036.
22. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. Pediatrics 2002;110: (3):e34.
23. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 23):S5-S12.
24. Kerwin R. From pharmacological profiles to clinical outcomes. Int Clin Psychopharmacol 2000;15(Suppl 4):S1-S4.
25. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of dozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. Am J Psychiatry 1999;156:286-293.
26. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chamdler LP, Capelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic- induced weight gain: a comprehensive research analysis. American Jounal of Psychiatry 1999;156:1686-1696.
27. Kapur S, Zipursky R, Remington G, Jones C, McKay G, Houle S. PET evidence that loxapine is an equipotent blocker of 5-HT2 and D2 deceptors: implications for the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1997; 154:1525-1529.

28. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occuupancy, Clinical response , and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157:514-520.
29. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. Psychopharmacol 1989; 99(Suppl):68-72.
30. Meltzer HY, Goode D, Schyve PM, Young M, Fang V. Effect of clozapine on human serum prolactin levels. Amj Psychiatry 1979; 136:1550-1555
31. Owens DGC. Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: a review. J Clin Psychiatry 1994;55(5, suppl):29-35
32. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. Mol Psychiatry 1998;3:123-134
33. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. J Clin Psychiatry 1996;57(Suppl 11):12-25
34. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources? J Clin Psychiatry 2002;63:93-94
35. Stahl SM. The psychopharmacology of energy and fatigue.J Clin Psychiatry 2002;63:7-8
36. Stahl SM. "Hit-and-Run" actions at dopamine receptors, part 2: Illustrating fast dissociation from dopamine receptors that typifies atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2001;62:747-748.
37. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. J Clin Psychiatry 2001;62:923-924.
38. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors. J Clin Psychiatry 2001;62:841-842.
39. Stahl SM. "Hit-and-run" actions at dopamine receptors, part 1: Mechanism of action of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2001;62:670-671
40. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. J Clin Psychiatry 1999;60:358-363.
41. Kasper s, Tauscher J, Küfferle B Dopamine –and serotonin –receptors in schizophrenia: resuluts of imaging- studies and implications for pharmacotherapy in schizophrenia.Eır Arch Psychiatry Clin Nuerosci 1999;249 (suppl 4):83-89
42. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT Jr. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. Am J Psychiatry 1998; 155:751-761.
43. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AMI. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry 1988; 145: 578-583.
44. Paillere-Martinot M-L, Lecrubier Y, Martinot J-L, Aubin F. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. Am J Psychiatry 1995; 152:130-133.
45. Flaum M, Andreasen NC. The reliability of distinguishing primary versus secondary negative symptoms. Compr Psychiatry 1995; 36:421-427.
46. Carpenter WT Jr, Conley R, Kirkpatrick B. On schizophrenia and new generation drugs. Neuropsychopharmacology 2000; 22:660-664.

47. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison withchlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:789-796.
48. Fleischhacker WW. Clozapine: a comparison with other novel antipsychotics. J Clin Psychiatry 1999; 60(suppl 12):S30-S34.
49. Conley RR, Tamminga CA, Kelly DL, Richardson CM. Treatmentresistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. Biol Psychiatry 1999; 46:73-77
50. Stevens JR, Denney D, Szot P. Sensitization with clozapine: beyond the dopamine hypothesis. Biol Psychiatry 1997; 42:771-780.
51. Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. Int Clin Psychopharmacol 2000;15:121-131.
52. Copolov DL, Link CG, Kowalcyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. Psychol Med 2000;30:95-105.
53. Atypical antipsychotics in Parkinson-sensitive populations. J Geriatr Psychiatry Neurol 2002;15:156-170.
54. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. Alzheimer Dis Assoc Disord 2002;16:128-130.
55. Diffuse Lewy Body Disease. Curr Treat Options Neurol 2001; 3:507-518.
56. Quetiapine attenuates levodopa-induced motor complications in rodent and primate parkinsonian models. Exp Neurol. 2002;177:557-564.
57. Atypical antipsychotics: experience and use in the elderly. Int J Clin Pract 2002;56:515-525.
58. Atypical antipsychotics in Parkinson-sensitive populations. J Geriatr Psychiatry Neurol 2002;15:156-170.
59. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. Mov Disord 2002;17:676-681.
60. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. J Clin Psychiatry 2002;63:513-515.
61. Blanchet PJ, Calon F, Martel JC, Bedard PJ, Di Paolo T, Walters RR, Piercey MF. Continuous administration decreases and pulsatile administration increases behavioral sensetivity to a novel dopamine D2 agonist (U-91356A) in MPTP-exposed monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1995; 272:854-859.
62. Tuğlular I. Atipik Nöroleptikler ve Atipiklik Kavramı. Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu -I. Sempozyum Kitabı, Editörler: Ceylan ME, Tarhan N, Çetin M. İstanbul, 1991, s. 57-62.
63. Çetin M, Evren C. Atipik Nöroleptikler. Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-IV "Uluslararası Katılımlı Sempozyum" Kitabı'nda bölüm. Editörler: Çetin M, Ağargün MY, Ebrinç S. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,1998.
64. Çetin M, Özçubukçuoğlu A, Tosuner C, Başoğlu C. Tedaviye dirençli şizofrenlerde zuklopentiksol'un etkinliği ve güvenirliği: kontrollu bir çalışma. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1995;5: 60-65.
65. Çetin M, Ebrinç S, Ağargün MY, Yiğit S. Risperidone for the treatment of monosymptomatic hypochondriacal psychosis. J Clin Psychiatry 1999;60:554.

66. Çetin M, Özçubukçuoğlu A, Başoğlu C,Semiz ÜB, Filiz M. Klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli psikozlarda sulpiridin etkinliği ve emniyeti. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998;8:18-24.
67. Çetin M, Ozcubukcuoglu A, Tarhan N, Congevel M, Tosuner C, Basoglu C. Effectiveness and Tolerability of Melperone in Treatement-Resistant Schizophrenia. Book of Abstracts, X. World Congress of Psychiatry, Madrid, 1996 Vol.2 p.65.
68. Çetin M, Özçubukçuoğlu A, Tarhan N, Cöngevel M, Tosuner C, Başoğlu C. Effectiveness and Tolerability of Cis (Z)-Clopentixol in Treatement-Resistant Schizophrenics. Book of Abstracts, X.World Congress of Psychiatry, Madrid, 1996 Vol.2 p.65.
69. Çetin M. Psikiyatrik uygulamada ilaç etkileşimleri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9:78- 92.
70. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A Sulpride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine: a double- blind placebo controlled study.Br J Psyciatry 1997; 171: 569-573
71. Mianserin or placebo as adjuncts to typical antipsychotics in resistant schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol. 2002 Mar;17(2):59-64.
72. Evren EC. Risperidon: Bir gözden geçirme. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1997;7:18-22.
73. Uzun Ö, Özşahin A, Sürmeli BA, Battal S. Tardiv diskinezi tedavisinde klozapin: üç olgu nedeniyle. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1997; 7:31-34.
74. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin: Üç yıllık izlem. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000; 10:74-80.
75. Özşahin A, Uzun Ö, Doruk A. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapinin etkinliğinin demografik ve klinik özelliklerle ilişkisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8: 14-17.
76. Herken H, Kaya N, Beşiroğlu L, Derman H, Özkan İ. Kronik şizofreni hastalarında klozapin ve sulpiridin etkinliğinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9:148-151.
77. Herken H, Özkan I, Beşiroğlu L, Derman H, Kaya N. Klozapin ve sulpiridin pozitif ve negatif belirtiler üzerine etkinliğinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:244-248.
78. Kundakçı T. Geç diskinezili ve dirençli bir katatonik şizofreni olgusunda klozapin tedavisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:40-42.
79. Sayar K, Saygılı , S. Yeni antipsikotikler: Bir gözden geçirme. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1997; 7:1-4.
80. Ceylan ME, Erdiş F. Nöroleptikler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1996; 6:11-27.
81. Kurt E, Oral T, Verimli A. Şizofren ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insulin ve glikoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2002; 12:57-63.
82. İpekçi S, Birsöz S. Şizofreni ve dirençli şizofreni tedavisinde temel ilkeler ve antipsikotiklerin rasyonel kullanımı. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:226-231.
83. Deveci A, Danacı AE. Ziprasidon: yeni bir atipik antipsikotik ilaç. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001; 11:276-282.
84. Öztürk M, Sayar MK, Tüzün Ü. Asperger bozukluğu olan çocuklarda risperidon kullanımı: olgu sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000; 10:51-55.

85. İlhan A, Özcan ME, Tuncer C, Kalı S, Boztepe AV, Pekdemir H. Antipsikotik kullanımının ventriküler repolarizasyon parametreleri üzerine etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9:112-117.
86. M Bourin, GB Baker. It is a risk prescribe together neuroleptics and benzodiazepines? Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:51-53.
87. Jolliet P, Bourin M. Pharmacology of new antipsychotic drugs: are they stabilizers of schizophrenic psychism. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:113-118.
88. Saygılarlı I, Özşahin A, Gökçil Z, Özmenler KN, Karlıdere T. Melperon ve haloperidolun yan etki profilinin karşılaştırılması: bir çift kör çalışma. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:168-175.
89. Çayköylü A, Aydın N, Karalar F. Atipik antipsikotiklerle ortaya çıkan bir geç diskinezi ve süpersensitivite psikozu olgusu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001; 11:37-40.
90. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan AE. Monosemptomatik hipokondriak psikoz: risperidon kullanılan bir olgu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001; 11: 41-45.
91. Yazıcı AE, Yazıcı K, Taneli B Tot, Ş, Kanık A. Şizofreni tanısı almış hastaların tedavisinde olanzapin ve risperidonun etkililiğinin karşılaştırılması: bir açık klinik çalışma Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2002; 12:115-120.
92. Arnt J, Skarsfeldt T (1998). Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. Neuropsychopharmacology 18, 63-101.
93. Atkins JB, Chlan-Fourney J, Nye HE, Hiori N, Carlezon Jr. WA, Nestler EJ (1999). Region specific induction of delta FosB by repeated administration of typical versus atypical antipsychotic drugs. Synapse 33, 118-128.
94. Bakshi VP, Geyer MA (1995). Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. Psychopharmacology 122,198-201.
95. Bakshi VP, Swerdlow NR, Geyer MA (1994). Clozapine antagonizes phencyclidine-induced deficits in sensorimotor gating of the startle response. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 271, 787-794.
96. Bench CJ, Lammertsma AA, Grasby PM, Dolan RJ, Warrington S, Boyce M, Gunn KP, Brannick LY, Frackowiak RS (1996). The time course of binding to striatal dopamine D2 receptors by the neuroleptic ziprasidone (CP-88,059-01) determined by positron emission tomography. Psychopharmacology 124, 141-147.
97. Bowden CR, Voina SJ, Woestenborghs R, De Coster R, Heykants J (1992). Stimulation by risperidone of rat prolactin secretion in vivo and in cultured pituitary cells in vitro. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 262, 699-706.
98. Breier A (1994). Clozapine and noradrenergic function, support for a novel hypothesis for superior efficacy. Journal of Clinical Psychiatry 55, 122-125.
99. Busatto GF, Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Kerwin RW (1995). Dopamine D2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride - an 1231- IBZM single photon emission tomography (SPET) study. Psychopharmacology 117, 55-61.
100. Casey DE, Gerlach J, Christensson E (1980). Dopamine, acetylcholine, and GABA effects in acute dystonia in primates. Psychopharmacology 70, 83-87.
101. Chiodo LA, Bunney BS (1983). Typical and atypical neuroleptics, differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergicneurons. Journal of Neurological Sciences 3, 1607-1619.

102. Clemens JA, Shaar CJ, Smalstig EB (1980). Dopamine, PIF,and other regulators of prolactin secretion. Federation Proceedings 39, 2907-2911.
103. Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B (1995). Positron emission tomography studies on D2 and 5-HT2 receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. Journal of Clinical Psychopharmacology 15 (Suppl. 1), 19-23.
104. Fischman AJ, Bonab AA, Babich JW, Alpert NM, Rauch SL, Elmaleh DR, Shoup TM, Williams SA, Rubin RH (1996).Positron emission tomographic analysis of central 5-hydroxytryptamine2 receptor occupancy in healthy volunteers treated with the novel antipsychotic agent, ziprasidone. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 279, 939-947.
105. Fleischhacker WW, Barnas C, Stuppack CH, Unterweger B,Miller C, Hinterhuber H (1989). Zotepine vs. haloperidol in paranoid schizophrenia, a double blind trial.Psychopharmacology Bulletin 25, 97-100
106. Freeman H. (). Amisulpride compared with standard neuroleptics in acute exacerbations of schizophrenia, three efficacy studies. International Clinical Psychopharmacology 1997;12 (Suppl. 2), 11-17.
107. Goldstein JM . Preclinical tests that predict clozapine-like atypical antipsychotic actions. In: Brunello N, Racagni G, Langer SZ, Mendlewicz J (Eds.), Critical Issues in the Treatment of Schizophrenia (). Basel: Karger. 1995 pp. 95-101
108. Goldstein JM Pre-clinical pharmacology of new atypical antipsychotics in late stage development. Expert Opinion on Investigational Drugs,1995 4, 291-298.
109. Goldstein JM (1996). Preclinical tests that further distinguish the pharmacological properties of a clozapine-like atypical antipsychotic. In: Beninger RJ, Palomo T, Archer T (Eds.), Dopamine Disease States (pp. 299-306). Madrid: Editorial CYM.
110. Goldstein JM, Snyder DH (1994). Effects of Seroquel, clozapine and other atypical agents in primate models of EPS. Schizophrenia Bulletin 15, 152.
111. Gudelsky GA, Koenig JI, Simonovic M, Koyama T, Ohmori T, Meltzer HY (1987). Differential effects of haloperidol, clozapine, and fluperlapine on tuberinfundibular dopamine neurons and prolactin secretion in the rat. Journal of Neural Transmission 68, 227-240.
112. Kakigi T, Maeda K, Tanimoto K, Kaneda H, Shintani T (1992). Effect of substituted benzamides on prolactin secretion in the rat. Biological Psychiatry 31, 827-831.
113. Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S (1995). The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. Life Sciences 57, 103-107.
114. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J,Wilson AA, Houle S (1998). 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. American Journal of Psychiatry 155, 921-928.
115. In vivo occupancy of dopamine receptors by antipsychotic drugs.Arch Gen Psychiatry. 1992 Jul;49(7):588-9.
116. Lindenmayer JP, Czobor P,Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, Chakos M, McEvoy J. Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open label switch study. J Clin Psychiatry 63:931-935
117. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP et al. Clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2002;159:255-262

Bölüm 35

TİPİK ANTİPSİKOTİKLER ve ANTİPSİKOTİK TEDAVİNİN KLİNİK İLKELERİ

Prof. Dr. Mesut Çetin, Doç. M. Emin Ceylan

Son çeyrek y.y. da psikofarmakoloji alanındaki devrim yaratıcı gelişmeler, ruhsal bozuklukların tedavisi için daha bilimsel bir temelin geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır. Şizofreninin ilaçla tedavisi de psikiyatrik uygulamayı dramatik bir şekilde değiştirerek, araştırmaları deney düzeyinden çıkartıp kontrollü klinik uygulamalar biçimine getirmiştir. İlaç tedavisi ayrıca psikiyatri uygulamasında nörokimyasal mekanizmaların, klinik farmakolojinin ve ampirik bilgilerin de hesaba katılmasına yol açmıştır.

Ayrıca antipsikotik ilaçların klinik olarak belirgin terapötik etkileri, yüzyıllardır artık gelenek haline gelen akıl hastanelerinin ‘depo hastaneler’ konumundan kurtarmıştır. Öyle ki, antipsikotiklerin kullanımından önceki devirlerde, her üç şizofreni hastasının ikisinin, yaşamının büyük bir kısmını devlet akıl hastanelerinde geçirdiğini göstermiştir. Şu anda ise tam tersine bu hastalar rezidüel belirtiler göstermelerine rağmen %95 oranında hastane dışında yaşamlarını sürdürdükleri hesaplanmaktadır, bu durum onların damgalanması ve toplum dışına atılmalarını engellemiş ve hastaların geleneksel uzun süreli bakım altında kalmaktan kurtulmasını sağlamıştır.

Psikozların tedavisinde ilk olarak 1930-1950 tarihleri arasında Rauwolfia serpentina ekstrelerinin kullanıldığına dair raporlar bulunmaktadır. Hindu Tıbbında Rauwolfia dan rezerpinin izolasyonu ve psikoz tedavisinde kullanımına başlamasının da yine bu dönemlere rastlandığı bilinmektedir.

1950 yılında Charpentier tarafından klorpromazinin sentezi psikozların tedavisinde dramatik bir etki yaratmıştır. İlk kez 1952 yılında Delay ve Deniker tarafından kullanılmış olan klorpromazinin hayvanlarda vücut ısısını düşürmesi, bu ilaca karşı ilk ilginin anestezi uygulamalarında olmasına neden olmuştur. Fenotiyazinlerden sistematik araştırmalar sonucu ortaya çıkarılan klorpromazinin, santral etkilerinin antihistamin prometazinden daha güçlü olduğu saptanmış ve psikiyatride potansiyel etkilerinin gösterilmesi ile hızla avantaj sağlanması 1954'te şizofrenik hastaların tedavisi için kullanılması sonucu ortaya çıkarılmıştır.

1958-60 yılları arasında analjezik araştırmaları esnasında peptidine benzeyen 4 fenil biperidenin bir seri moleküler modifikasyonları sonucunda haloperidol bulunmuş ve şizofreni tedavisindeki klinik etkinliği anlaşılmıştır.

Bu ilaçların toplandığı grubu ifade etmek üzere Avrupa'da "nöroleptik" sözcüğü tercih edilirken Anglo-sakson ülkelerde "Antipsikotik" deyimi kullanılmaktadır. Ayrıca bu ilaçların farmakolojik etkinlikleri öncelikli olarak düşünüldüğünde "nöroleptik" sözcüğünün, klinik endikasyonları öncelikli olarak düşünüldüğünde ise " antipsikotik" sözcüğünün kullanılmaktadır. Ancak atipik antipsikotiklerin katalepsi yapmamalarıdan dolayı tüm dünyada "nöroleptik" sözcüğü yavaş yavaş terkedilip daha çok "antipsikotik" sözcüğünün kullanılmaktadır..

Antipsikotik sözcüğü ilk olarak Delay tarafından 1955'te ortaya atılmış olup, içindeki "leptik" eki yunanca "leptomni" (yakalamak ya da tutmak)'den türetilerek şizofrenik belirtileri "tutma" ya da denetim altına almak anlamında kullanılmıştır.

Antipsikotiklerin bütün olumlu etkilerine rağmen kullanılmasında endikasyonlarının iyi düşünülmesi, yeterli bir psikiyatri bilgisine dayandırılması ve bu ilaçların farmakolojik profillerinin iyi bilinmesi gereği kabul edilmelidir. Çünkü bu ilaçların kullanılımı sanıldığı kadar güvenilir olmakla birlikte bazen ciddi ve hatta tehlikeli sorunlarla karşılaşılabileceği bilinmelidir.

Antipsikotik tedaviye uygun olmayan endikasyonlar, tedavinin gereği gibi denetlenmemesi, tardif diskinezi, hastalık tanısında hata, hastayı yeterince aydınlatmama gibi durumlar batılı ülkelerde legal sorunların başında yer almaktadır.

Bu nedenle antipsikotik ilaçların uzun süre kullanımı ve sadece psikotik hastalıkların tedavisinde kullanılması ve endikasyonunun iyi belirlenmesi gerekmektedir

ANTİPSİKOTİKLERİN ETKİNLİĞİ VE GENEL ETKİLERİ

Klorpromazin ve diğer antipsikotiklerle çift kör tekniğiyle yapılan çalışmaların çoğunluğu akut ve kronik şizofreni tanısı almış olan hastaların tedavisinde bu ilaçların plaseboya göre üstün olduklarını göstermiştir.

Bu çalışmaların içindeki bazı küçük gruplarda verilen doz bir etki

yaratamayacak kadar düşüktür. Ancak, yeterli doz verildiğinde klorpromazin sürekli olarak plaseboya karşı üstün bulunmuştur. Yine bu çalışmalardaki ilaç tedavisi verilen gruptaki gelişme (ister değişim düzeyiyle değerlendirilen, isterse remisyon düzeyiyle değerlendirilen) dikkate değer bir ölçüde büyük bulunduğu izlenmişdir.

Tablo 1: Her iki değerlendirme biçiminin birleştirmesiyle NIMH ortak çalışmasının bulguları şu şekilde sunulmuştur.

Şu Andaki Durum ve Başlangıç Noktasına Göre Meydana Gelen Değişiklikler	**İlaç Alan %**	**Plasebo %**
Remisyonda veya çok fazla gelişme göstermiş	%16	%1
Sadece borderline belirtiler devam ediyor + gelişme göstermiş	%29	%11
Bazı belirtiler hala devam ediyor fakat gelişme göstermiş	%16	%10
Belli bir şekilde hasta,ancak gelişme var.	%31	%31
Belli bir şekilde hasta ve gelişme yok.	%6	%15
Hasta ve daha kötüye gitmiş	%2	%33

Gerçekte plasebo alan gruptaki hiç kimsenin mükemmel bir gelişme göstermediği, ilaç tedavisi ve plasebo alan hastalar arasındaki en büyük farkın prognoz spekturumunun sınırlarında olduğu belirtilmiştir.

Antipsikotikler genel etkileri açısından insan ve deney hayvanlarında genellikle aşırı bir sedasyon hali meydana getirmeksizin spontan hareketlerde yavaşlama, çevreye karşı ilgisizlik, çevreden gelen uyarılara cevap vermeye karşı isteksizlik, yavaşlama, heyecansızlık, insiyatifte ve merakta azalma oluştururlar. Bu belirtilere rağmen motor fonksiyonlarında bir bozukluk veya bilişsel yeteneklerde belirgin bir değişme yaratmazlar. Antipsikotikler bilinç bulanıklığı meydana getirmezler. Bazen hastalarda bir uyuklama durumu oluşsa bile çevreden gelen hafif stimulasyonlara dahi cevap verirler. İlaçlara bağlı olarak gelişen bu psişik tabloya antipsikotik sendrom,psikomotor yavaşlama veya affektif aldırmazlık gibi adlar verilir. Antipsikotikler bilinci bozmadan

agressifliği azaltırlar. Maymunlar gibi, normal davranışları gereği agresif olan hayvanlarda ve beyin sapı lezyonu yapılarak agressif hale getirilmiş olan sıçanlarda da agresifliği azaltıp hayvanları uysallaştırırlar.

Yeni antipsikotiklerin, özellikle serotonin-dopamin antagonistlerinin ortaya çıkışı, eski konvansiyonel ilaçların şizofreni tedavisindeki rolü hakkında sorular oluşmasına yol açmıştır. Bu eski ajanlar şizofreninin ve diğer psikozla bağlantılı hastalıkların tedavisinde son derece etkilidirler, fakat yan etkileri, özellikle de ekstrapiramidal yan etkileri (EPS) nedeniyle sınırlıdırlar. Yan etkiler hakkındaki kaygılar, bu ajanların bazılarına, sadece daha yeni ajanların kullanılamadığı zaman başvurulması gerektiğinin ileri sürülmesine neden olmuştur. Ancak, hastalar bu çok etkili ajanların avantajlarından faydalanırken, aynı zamanda EPS'leri en aza indiren birçok tedavi stratejisi geliştirilmiştir.

Yeni ve eski ilaçların sınıf1andırılması halen bir miktar çelişkiler içermektedir. Eski ilaçlar, psikotik belirtileri D2 reseptörlerine antagonizm göstererek azaltıyor gibi göründüklerinden dolayı, dopamin reseptör antagonistleri veya DA'lar olarak tanımlanacaktır. Bu ajanlar da yine, antipsikotik etki için gerekli ilaç miktarına göre, düşük potensli (klorpromazin ve tioridazin v.b.), orta potensli (trifluperazin, molindon ve loksapin v.b.) ve yüksek potensli (haloperidol, pimozid v.b.) olarak sınıf1andırılacaktır.

ANTİPSİKOTİKLERİN, TRANKİLİZANLAR VE SEDATİF-HİPNOTİK İLAÇLARDAN FARMAKOLOJİK ETKİ YÖNÜNDEN FARKLILIKLARI

1- Antipsikotikler ile hasta, içgörü kazanır. Antipsikotikler kesinlikle öfori meydana getirmezler. Hipnotik ve trankilizanların aksine antipsikotiklere karşı psişik ve fiziksel bağımlılık gelişmez. Antipsikotik etkilerine karşı tolerans oluşmaz ya da çok az oluşur; ancak sedatif ve adrenerjik reseptör blokörü ve antikolinerjik etkilerine karşı tolerans gelişir.
2- Nöreleptik ilaçlar, şartlanmış refleksler üzerinde sedatif,hipnotik ve trankilizan ilaçlarınkinden farklı tesir oluştururlar.Antipsikotik ilaç verilen deney hayvanında şartlandırılmış-sakınma reaksiyonu (avoidance response) kaybolur,fakat şartlandırılmamış-kaçma reaksiyonu (escape response) pek değişmez. Sedatif hipnotik ilaçlar verildiğinde ise sakınma reaksiyonu kaybolduğu gibi,kaçma reaksiyonu da azalır veya kaybolur.Trankilizan ilaçların etkiside sedatif-hipnotik ilaçlarinkine benzer.
3- Sedatif-hipnotiklere ve trankilizan ilaçlara göre (benzodiazepinler hariç) antipsikotiklerin güvenlik indeksleri yüksektir. CD50/ED50 Düşük potensli

fenotiyazinler için 25-250, yüksek potensli piperazin fenotiyazinleri ve butirofenonlar için ise 1000'den yukarıdır. Ancak antipsikotikler çok yüksek konsantrasyonlarda yaygın SSS depresyonu ve koma oluşturabilirler.

4- Antipsikotikler dopamin reseptör blokajı yaparak etkilerini gösterirken sözü edilen diğer ilaçlarda antidopaminerjik etkinlik genellikle bulunmaz.
5- Çevreden gelen veya vücudun periferinden gelen stimulusların limbik sistem veya diğer ön beyin yapıları üzerine olan nörofizyolojik etkilerini selektif inhibe ederler. Buna karşılık beyin sapı retiküler formasyonun elektriksel stimulasyonu aynı yapılarda oluşan nörofizyolojik etkileri ise daha düşük derecede inhibe ederler. Bu fark diğer ilaçlarla antipsikotiklerle olduğu kadar belrgin değildir.
6- Antipsikotikler otonom SS ile ilgili etkiler oluştururken diğer ilaçlar bunu yapamazlar.
7- Antipsikotikler antikonvülsan etki göstermezler aksine konvülsiyon eşiğinde düşme ve epileptik kişilerde nöbetlerde sıklaşma meydana getirirler. (prokonvulsifdirler)
8- Antipsikotikler belirgin antiemetik etki gösterirler.

ANTİPSİKOTİKLER ve ETKİLERİ:

İngiliz Timothy Crow'un 1980'lerde Tip I dediği şizofreni tipine, sonraları Amerikalı Nancy Andreasan pozitif belirtili şizofreni ve Crow'un Tip II dediği şizofreni ye ise Adreasan negatif belirtili şizofreni adlarını vermiştir. Sonunda Amerikalı Nancy Andreasan'ın pozitif belirtili ve negatif belirtili şizofreni deyimleri tutmuştur. Bununla ilgili ölçekler geliştirilmiş olup; halen araştırmalarda bu ölçekler kullanılmaktadır. Pozitif belirtili şizofreni veya şizofreni nin pozitif belirtilerinin (hallüsinasyonlar, hezeyanlar, düşünce bozukluğu, ajitasyonun ön planda olduğu hastalar) klasik antipsikotiklerle tedaviye daha iyi cevap vermekte, negatif belirtili şizofreni veya şizofreninin negatif belirtilerinin (sosyal çekilme, künt duygulanım, anhedoni v.b.) hakim olduğu hastalar ise bu ilaçlarla tedaviye genellikle dirençli kalmaktadırlar. Bunun nedeni genellikle pozitif belirtili şizofreni etyolojisinde "dopaminerjik overaktive" söz konusu olduğundan, birer dopamin reseptör blokeri olan klasik antipsikotikler bu hastalarda faydalı olmaktadır. Negatif belirtili şizofreni olgularında ise; morfolojik olarak yapısal anomali ve serebral atrofi belirtilerinin daha sık gözlenmiş; fizyopatolojik olarak özellikle prefrontal bölgede dopamin yetersizliği, noradrenerjik aşırılık, serotonerjik hiperaktive, muskarinik hiperaktivite gibi çok çeşitli ve bir o kadar da muğlak bulgular saptandığından negatif belirtili şizofreni ile ilgili olrak halen tam bir model oluşturulamamıştır (Çetin M & Turgay A, 2002).

Klinik deneyimler göstermiştir ki, %20-30 şizofrenili hastada klasik= tipik veya klasik=tipik antipsikotikler (antipsikotikler)'e cevap vermemekte ve/veya bu hastalarda tolere edilemeyen yan etkiler: özellikle parkinsonizm, distoni ve akatizi gibi ekstrapiramidal belirtiler (EPS) ortaya çıkarmaktadır. Negatif belirtili şizofreni olgularının veya şizofreni negatif belirtilerinin tipik antipsikotiklerle tedaviye cevap vermemeleri, araştırıcıları yeni antipsikotik arayışlarına yöneltmiştir. Bu çabalarda en önemlisi 1956 yılında kolazpinin keşfi ve daha sonra yukarıda da geçtiği üzere 1962'de şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlanmasıdır. 1974'de Avrupa'da klozapinin popularitesi giderek artarken, 1975'de Finlandiyada 8 hastanın klozapine bağlı agranülositoz nedeniyle ölmesi birçok ülkede klozapinin rutin kullanımının ortadan kalkmasına neden olmuştur. Bununla beraber klozapin kullanımı bazı ülkelerde devam ederken 1980'li yıllarda belirli hastalarda (tedaviye dirençli tipik antipsikotiklerle ya da tedaviyi tolere edemeyen) kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Klozapin ABD'de ise, U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1989 yılında tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda kullanım amacıyla onaylanmış ve klinik kullanımı yasallaştırılmıştır. Bu ileri derecede yanetkilere yol açan ilacın tekrar kullanımına izin verilmesinde temel gerekçe dirençli şizofrenili olguların 2/3'ünün aynı zaman da ilk ilk atipik antipsikotik olan klozapine cevap vermiş olmalarıdır. Klozapin klasik=tipik antipsikotiklerden farklı bir şekilde hem şizofreni nin pozitif ve hem de negatif belirtilerini başarı ile tedavi etmektedir. Aynı zamanda EPS'e de yol açmamaktadır. Halbuki, klasik=tipik antipsikotikler şizofrenin pozitif belirtilerini başarı ile tedavi ederken; negatif belirtilerin üzerine etkili olamamakta ve hatta bazı hallerde negatif belirtileri artırmaktadırlar (Çetin M & Turgay A, 2002).

Tipik antipsikotikler dopaminerjik D2 reseptörlerini bloke eder. Bu özellik, şizofreninin hezeyanlar ve halüsinasyonlar gibi pozitif belirtilerı üzerindeki antipsikotik etkilerinden sorumlu olabilir (Carlsson ve Lindqvist, 1963; Seeman, 1987). Bununla birlikte, tipik antipsikotikler, şizofreninin kendi defisit belirtilerına çok benzeyen sekonder negatif belirtiler da başlatabilir (Schooler, 1994) ve bu belirtilerın frontal korteksteki dopaminerjik nöronların azalmış aktivitesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (Andreasen ve ark., 1992; Wolkin ve ark., 1992). Buna ek olarak, striatumda bulunan D2 reseptörlerinin bağlanması %75-80 eşiğini aştığında, tipik antipsikotikler ekstrapiramidal belirtiler oluşturmaktadır (Farde ve ark., 1992).

Bunun aksine, antipsikotik klozapinin oldukça farklı olduğu gözlenmiştir: bu

ilaç çok düşük bir düzeyde EPS ile ilişkilidir ve haloperidol gibi referans antipsikotiklerla tedaviye dirençli hastalardaki psikotik belirtilerın giderilmesinde daha büyük bir etkinlik göstermiştir (Kane ve ark., 1988). 'Atipik' terimi, bu iki majör terapötik özelliği tanımlamak üzere ileri sürülmüştür. Klozapinin düşük olan EPS oluşturma potansiyelinin düşük D2 reseptör varlığına (~ %40) bağlanabileceği düşünülmektedir (Farde ve ark., 1989). Aynı zamanda, D2, D3 ve D4 gibi çeşitli alt-tipleri kapsayan D2-benzeri reseptörler ortaya çıkmaktadır. D2 alt-tipi, -klasik antipsikotiklerin etki bölgesi-beyine yaygın bir biçimde dağılmakta, ancak D3 ve D4 reseptörleri limbik alanlarda yoğunlaşmaktadır (Seeman, 1992). Ancak bunun 5HT2 reseptörlerine karşı önemli ölçüde affinitesi vardır (Meltzer ve ark., 1989); bu da, bunun atipik bir antipsikotik profil için temel bir özellik olduğu spekülasyonunu ortaya çıkarmıştır. Başarılı bir biçimde, benzer profile sahip diğer ilaçların (olanzapin, risperidon, ziprasidon) geliştirilmesi, bunların EPS ve sekonder negatif belirtilerın oluşumuyla zayıf bir bağlantısı olduğunu doğrulamaktadır.

Klozapin'in başlıca farmakolojik etkilerinin, sadece dopamin antagonizmasının olmadığı, aynı zamanda serotonin tip 2A (5-HT2A) reseptörlerini de bloke ettiğinin anlaşılması yeni antipsikotik ilaçların araştırılmasını daha da hızlandırmış ve araştırma alanını da genişletmiştir. Böylece atipik antipsikotikler: serotonin - dopamin antogonistleri adını almışlardır. Bu gruba son yıllarda klozapin'den başka risperidone (Risperdal), olanzapine (Zyprexa), ketiapin (Seroquel), ziprasidone (Zeldox), sertindole (Serdolect) dahil olmuştur.

Bu ilaçların birbirinden farklı ve kendilerine özel reseptör antagonizmaları vardır (Tablo 2) ve diğer atipik antipsikotikleri de (amisulpiride(=Solian) ve aripiprazole (=Abilify) oluşturmaktadır.

Tablo 2: Atipik Antipsikotiklerin ve Haloperidolun Reseptör Farmakolojisi

	D_1	D_2	D_3	D_4	5-HT_1	5-HT_2	5-HT_3	Muskarinik	α_1	α_1	Histaminik	NE
Haloperidol	++	+++ A9	?	+	0	++	0	0	++	+	0	0
Olanzapin	++ A10	++ A10	++	+	0	+++	++	++	++	+	+++	+
Klozapin	++ Mezolimbik A10	+	+	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	?
Risperidon	++	+++	?	+	+	+++ 5-HT2A	0	0	+++	+++	+	0
Sertindol	++	+++ Mezolimbik, mezokortikal	?	?	?	+++	?	+	+++	+	+	?
Ketiapin	+	+	+	?	0	+	+	0	+++	++	++	?
Ziprasidon	++	+++	+++	++	+++	+++	?	0	++	0	+	+++
Seroquel	+	+++	?	?	?	++	0	+	+	0	+	?
Remoksiprid	0	+++	?	?	0	0	0	0	0	0	0	0
Amperozid	+	+	?	?	+	++++	?	++	++	+	+	+
Amisulpirid	0	++++ Mezolimbik	0	0	0	0	0	+	+	+	+	0
Melperon	+	++	0	0	+	++	0	+	+	+	0	+
Ritanserin	0	0	0	0	0	++++	0	0	0	0	0	0
Rakolpirid	+	+++ Mezolimbik	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Savoksepin	+	++++ Hipokampal	0	0	0	++	0	0	0	0	++	0

Tablo 3: Psikotropların Transmitterlere Göre Olası Etki ve Yan Etkileri.

Özellik	**Olası Klinik Sonuçlar**
Sinir sonlarına NA alınımının blokajı	Depresyonun yatışması Tremorlar Taşikardi Ereksiyon ve ejakülasyon bozukluğu Guanetidin'in antihipertansif etkilerinin blokajı Sempatomimetiklerin pressör etkilerinin artması
Sinir sonlanmasına serotonin alınımının blokajı	Depresyonun yatışması Mide-barsak bozuklukları Anksiyetede artma yada azalma (doza bağlı) Cinsel fonksiyon bozukluğu Ekstrapiramidal yan etkiler L-triptofan, MAO inhibitörleri ve fenfluraminle etkileşmeler
Presinaptik dopamin otoreseptörlerinin blokajı	Psikomotor aktivasyon Antiişizofreniyen etki Psikozun alevlenmesi Şizofreni nin negatif belirtilerinin tedavisi
Muskarinik reseptörlerin blokajı	Bulanık görme Ağız kuruluğu Sinüs taşikardisi Kabızlık İdrar tutukluğu Bellek bozukluğu Terleme artışı
Histamin H1 reseptörleinin blokajı	Santral depresan ilaçların etkilerinin güçlendirilmesi Sedasyon, uykululuk, yorgunluk, bitkinlik Kilo alma Hipotansiyon
Alfa-1 adrenerjik reseptörlerin blokajı	Prazosin (minipress), terazosin, labetolol'un antihipertansif etkisinin güçlendirilmesi Postüral hipotansiyon, baş dönmesi Refleksif taşikardi
Alfa- 2 adrenerjik resepörlerin blokajı	Klonidin ve alfa-metil dopa'nın antihipertansif etkilerinin engellenmesi Priapizm
Dopamin (D_2) reseptörlerinin blokajı	Ekstrapiramidal hareket bozuklukları Endokrin değişiklikler (prolaktin artışı) Erkeklerde cinsel fonksiyon bozulması
Serotonin (5-HT_2) reseptörlerinin blokajı	Ejakülasyon bozulması Hipotansiyon Migren başağrılarının yatışması

Tablo 4: Serotonin üzerinden etki eden ilaçların klinik kullanım alanları.

Hastalık	**İşe karışan serotonin reseptörü ve ilaçlar**
Anksiyete	5-HT1a,2a,2c, 5-HT3
Depresyon	5-HT1a,2a,2c, SSRI'ler
Akut Migren	5-HT1b, 1d
Migrenden korunma	5-HT 2a, 2c
Psikoz	5-HT2
Bulantı	5-HT3

ANTİPSİKOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Antipsikotiklerin etki mekanizmasının anlaşılmasında dört önemli dönem söz konusudur. 1)Klinik ve ampirik dönem 2) Nörotransmitter metabolizmalarının araştırıldığı dönem 3)Reseptör ve ligand dönemi 4) Nöropeptitlerin araştırıldığı dönem

Nörobiyolojik çalışmaların tam olarak yapılamadığı ilk dönemde farmakolojik etkiler ilaçların hayvan ve insan üzerindeki gözleme dayanan davranış değişiklikleriyle açıklanmak istenmiştir.Buna göre amfetamin antoganizması, katalepsi oluşturulması,apomorfine bağlı kısmının önlenmesi,koşullu davranışların inhibisyonu, çevreyi tanımaya yönelik davranışların oluşan sedasyona bağlı olmaksızın azaltılması ve bunlara benzer birçok deneysel model geliştirilmiştir.

Daha sonra nörobiyolojik ve nörokimyasal çalışmaların yoğunlaşması bu maddelerin etkilerinde dopamin metabolizmasının rolü olacağını araya koymuş ve nörotransmitter kavramının geliştirilmesini sağlamıştır. Bugün için tüm soruları cevaplayamamakla birlikte bu varsayım halen geçerliğini korumakta ve birçok çalışmalara konu oluşturmaktadır. Bu nedenle dopamin metabolizması ve reseptörleri üzerinde ayrıntılı olarak durulacaktır.

ANTİPSİKOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Antipsikotiklerin sınıflandırılması öncelikle kimyasal özellikleri ve etki hızı ile süresine göre yapılmıştır.Kimyasal sınıflandırmada; uzun yıllar kullanılan N.L.ler 2 homogen kimyasal sınıf altında toplanabilmiştir.Bunlar klorpromazinin ait olduğu fenotiyazin sınıfı ile haloperidolün ait olduğu butirofenon gruplarıdır.Son zamanlarda değişik kimyasal yapıda moleküllerin ortaya çıkması (örn. pimozid gibi) bu kimyasal sınıflamanın pratik yararını ortadan kaldırmıştır.

Tablo 5: Antipsikotik İlaçların Sınıflandırılması: (Travis SM, Murray RM;An Atlas of Schizophrenia, 2002'dan)

TİP	SINIF	ÖRNEKLER
Klasik=Konvansiyonel=Geleneksel =2. Kuşak Antipsikotikler	fenotiyazinler	klorpromazin, tiyoridazin, trifloperidol, flufenazin,
	butirofenonlar	haloperidol, droperidol
	tiyoksantinler	flupentiksol, zuklopentiksol
	difenilbutilpiperidinler	pimozid, fluspiralin
	dibenzodiazepinler	klozapin
Atipik= Yeni =Serotonin Dopmanin	benziksazoller	risperidon, iloperidon
Antagonisti= Serotonin Dopamin	thienobenzodiazepinler	olanzapin
	dibenzotiyazapinler	ketiapin
	imidazolidinonlar	Sertindol
	benzotiyazolilpiperazinler	Ziprasidon
Atipik= Yeni = 3. Kuşak Antipsikotikler	benzamidler	Sulprid, amisulprid
	kinolinonlar	Aripiprazol

Genel olarak antipsikotikleri şöyle sınıflandırabiliriz;

1)-Fenotiyozin Türevleri:

Antipsikotik ilaç gruplarının ilk üyesi olan klorpromazinin prototip olarak yer aldığı bu kimyasal grupta normalde bir nitrojen atomu ve bir sülfür atomu içeren merkezi bir halkayla trisiklik nükleuslu 2 benzen halkası bulunmaktadır.Ayrıca bu bileşiklere bir tersiyer aminle sonlanan bir C zinciri bağlı olup,bu yan zincirlerin yapısına göre de; alfatik,piperideli ve piperazinli fenotiyazinler olarak alt gruplara ayrılmışlardır.

a)-Alifatik Fenotiyazinler: Prototipi klorpromazin olan bu grup sedatif özellikleri ve otonomik yan etki meydana getirmeleri açısından önemlidir.

Klorpromozin (Largactil)

Levomepromazin

Okosmemazin
Siamemazin
Alimemazin
Promazin
Triflupromazin
Asepramozin- (Plegicil) Bu grup içerisinde yer almaktadırlar.En sık kullanılan ve prototip olan ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgi verilecektir.

Klorpromazin
Laborit ve Huguenard bu ilacın 2 tipte farmakodinamik etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. 1) Analjezik,anestezik ve hipnotiklerin etkisini potansiyelize eder. 2) Sempatikolitik,antiemetik ve hipotermik etkilidir. Etkisi daha çok diensefalik ve mezensefalik bölgelerdedir.Ayrıca motornöronlar üzerindeki supraspinal fasilatör etkiyi süprese ederek çizgili kaslarda gevşeme yapar. Omurilikte ara nöronları bloke ederek polisinaptik refleksleri inhibe eder. O.S.S. ile ilgili olarak güçlü adrenerjik reseptör bloke edici etkisi sonucu ortostatik hipotansiyon geliştirir.Bu etkisinde bulber ve hipotalamik vazomotor merkezi deprese etmesinin de katkısı olduğu belirtilmektedir. Klorpromazin insana 25-50 mg dozunda oral veya I.M. verildiğinde “Antipsikotik sendromu belirtileri” oluşturur. Toksisitesi çok yüksek olmayıp oral alımı ile barsak sisteminden tam olmayan bir emilime uğrar. Oral alınan klorpromazin plazma piki 2-4 saat sonra oluşur.IM kullanımda ise emilim daha etkili ve 4-10 kat daha fazladır. (oral alıma göre) %90-95 oranında proteinlere bağlanır Beyin/plazma oranı 4-5 civarındadır.Damar içi yoldan tek doz kullanımı sonrası kan düzeyi hızla azalır. Plazma yarı ömrü 4-10 saattir.

Curry, uzun süre tedaviler sonucuda klorpromazinin yarı ömrünün çok uzadığını bildirmiştir. Dahl’da klorpromazin yarı ömrünün 20-103 saat olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular ilacın farklı dokularda depo edildiğini düşündürmektedir.

Uzun süreden beri tedavi gören hastalarda klorpromazin plazma düzeyinin 10-1300 ng/ml arasında olduğu görülmüş olup böyle farklı plazma düzeyi vermesi ve dozun azalması şu şekilde açıklanmaktadır. 1) Hepatik mikrozom düzeyinde oto-endüksiyon fenomeni 2) Barsakların motilitesi üzerine klorpromazin etkisi sonucu emilimin azalması.

168 tane metoboliti olup,bunlara arasında 7-OH ve N-desmetil klorpromazin farmakolojik olarak aktiftir. Bu metabolitlerin klorpromazin tedavi edici etkisi ve yan etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Oral alımında genellikle

200-800 mgr düzeyinde kullanılır. Başlangıç dozu,cevabı titre etmek için 3 veya 4'e bölünerek doz ayarlandıktan son 1 kez de verilebilir. Maximum doz; 2grdır.Akut durumda p.e 25mgr verebilir. Çocuklarda 1 kezlik doz 0,5mgr/kg olup yaşlılarda ise mutad dozun 1/3 veya 1/2 si verilmelidir.

Klorpromazin plasentayı kolayca geçer. Fetusta adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin gelişimi üzerine olumsuz etkileri olabilir. Etki alanı geniş olup, psikotik anksiyete hallerinde psikomotor agitasyonlarda ve özellikle mani eksitasyonlarının akut hecmelerinde kullanılabilir. Diğer antipsikotiklerden yüksek potansil olarak haloperidol ile kombine edilebilir. Uyku hallerinde barbituratların etkisini potansiyalize eder.

Biyolojik toleransı iyi olup bazen ikter, nadiren agranülositoz, akineto-hipertonik bir parkinsoniyen sendrom,ortostatik hipotansiyon, ışığa duyarlı deri belirtileri (fotosensibilite), amenore,galaktore, seksüel isteksizlik, kilo alma gibi yan etkileri olabilir. Nitekim bu yan etkilerin çoğunluğu diğer antipsikotikler için de geçerlidir. Alifatik yapılı güçlü antiemetik etkisi olan bir fenotiyazin grubundan bir antipsikotikdir. Ayrıca hıçkırığı kestiğinden bazı inatçı hıçkırıklarda faydalıdır. Sedatif etkisi yüksektir. Güçlü alfa adrenerjik blokaj yapıcı etkisi nedeniyle ortostatik hipotansiyona neden olur. EKG'de QT aralığını uzatır. Orta derecede antikolinerjik etkisi vardır. Oral alımının ardından gastrointestinal sistemden hızla emilir.

Kas içi uygulamada plazma düzeyi daha hızlı yükselir. Etkisi kasiçi uygulamada 15-30 dakikada, oral alımda 30-60 dakikada başlar. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %90'ın üzerindedir. Diyalizle vücuttan atılamaz Merkezi sinir sistemi depresyonu, kan diskrazileri, kemik iliği depresyonu, karaciğer hasarı yapabilir. Klorpromazine aşırı duyarlılık halinde kullanılmamalıdır. Reye Sendromu belirtileri gösteren çocuk ve ergenlerde kullanımından kaçınılmalıdır. Antiemetik etkileri belirtileri gizleyebilir. Merkezi sinir sistemi etkileri Reye Sendromu veya diğer ensefalopatilerle karıştırılabilir. Kalp hastalarında dikkatli olunmalıdır. Alfa adrenerjik etkisi nedeni ile kalp hızını arttırır. Geçici hipotansiyon yapar. Agranülositoza neden olabilir. Böyle bir yan etkisi olan diğer ilaçlarla Birlikte kullanımda olasılık artar. Agranülositoz 4-10. arasında daha fazladır. Dikkat ve konsantrasyon yetisini bozar. Merkezi sinirsistemi depresanları ile aditif olarak etkileşir. Uzun süreli kullanımda retinopati olasılığı nedeni ile aralıklı göz muayenesi gereklidir. Antiemetik etkisi vardır. Prolaktin düzeyini arttırır. Hipertermiye neden olabilir. Kesilmesi yoksunluk diskinezisine neden olabilir. Epilepsi eşiğini düşürür. Antiasitlerle emilimi buna bağlı olarak da azalır. Antikolinerjik etkili ilaçlarla aditif olarak

etkileşir. Bağlı hipotansiyon durumunda fenilefrin ve noradrenalin gibi ilaçlar kullanılır. Antihipertansiflerle hipotansif etki artar. Lityumla birlikte nörotoksisite yaptığı bildirilmiştir. Gebelik ve laktasyon dönemiruie risk yarar hesabına göre kullanımına verilmelidir. Yaşlılarda hipotansif etkileri nedeniyle tercih edilmez. Kullanımı zorunlu ise düşük doz kullanılmalıdır. Ülkemizde 25 ve 100 mg'lık ta'bletler ve 25 mg'lık ampulleri vardır.

b) Piperazin Yan Zincirli Fenotiyazinler: Prototipi flufenazindir. Bu gruptaki ilaçlarla ilk olarak psikotik inhibisyon tablosunu ortadan kaldırabilen dis-inhibitör bir etki gözlenmiş olup böylece antipsikotiklerle sedatif etki dışında bir anlamda zıt bir etkinin de söz konusu olabileceği anlaşılmıştır. Bu grupta çok güçlü antipsikotikler bulunmakla birlikte çoğunun nörolojik yan etkiler oluşturabileceği de bilinmelidir.

Proklorperazin
Tiyoproperazin
Flufenazin (Moditen)
“enantat -(Moditen retard)
“dekonat -(Prolixin)
Trifluperazin - (Stilizan)
Oksoflumazin
Perfenazin
Diksirazin
Perazin- Bu grup içerisinde yer alan ilaçlardır.

Trifluoperazin

Bunaltı giderici ve antiemetik etkisi vardır. Güvenilirlik sınırı geniş bir ilaçtır. Kan diskrazileri diğer fenotiyazinlere göre daha azdır, alfa adrenerjik blokaj etkisi vardır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalarda dikkatli olunmalıdır. Antikolinerjik etkisi nedeni ile glokom ve prostat hipertrofisi olanlara verilmez. Antiemetik etkisi nedeni ile intestinal obstüksiyon ve beyin tmörü gibi hastalıklarda belirtileri maskeleyebilir.

Oral antikoagülanların etkisini azaltabilir. Propranolol ile her iki ilacın kan düzeyi yükselir. Epilepsi eşiğini düşürür. Metabolizma düzeyinde etkileşerek fenitoin toksisitesine neden olabilir.

12 yaşın altında önerilmez. Ortalama kullanım doz aralığı 2-30 mg/gün'dür. Yan etkiler potent antipsikotiklere benzer. Ülkemizde 1,2,5 mg'lık drajeler halinde Stilizan adı altında satılmaktadır.

Flufenazin: Ülkemizde 25 mg dekanoat depo formu (Prolixin) biçiminde pazarlanmaktadır

c) Piperidin Yan Zincirli Fenotiyazinler: Prototipi tiyoridazin olup,bunlar da nörolojik yan etkilerin daha az görülmesine karşın antipsikotik etkileri daha ılımlıdır.

Tiyoridazin (Melleril, Mellerettes)
Pipotiyazin
Properisiozin
Primetozin
Bu grup içerisinde yer alan ilaçlardır.

Tiyoridazin:
Santral orijinli adrenosempatoliktir. Terapotik plazma düzeyine uyan konsantrasyonlarında nöronların ve düz kasların yavaş kalsiyum kanallarını bloke eder.Güçlü antikolinerjik etkisi ile birlikte EPS yan etkisi en az olan flufenazindir. Toksisitesi klorpromazine göre daha az olup oral alınımından 2-6 saat sonra plazma piki gösterir. Plazma yarı ömrü gençlerde 6-42 saat, yaşlılarda 20-50 saattir.Organizmada metabolize edilmesi sonucunda aktif 2 metaboliti-mezoridazin (irdonil) ve sülforidazin ortaya çıkar. Bunlardan mezoridazin ilaç olarak da kullanılmaktadır. Uzun süren tedavi sonrasında tiyoridazin plazma düzeyi totalin %10-20'si kadarken, mezoridazin ve sülforidazin bu oranın daha büyük bir bölümünü oluşturur.

Klinikte, sulforidazin ve mezoridazinin yüksek dozda plazma düzeyleri ile EKG'de QT uzamasına en çok neden olan antipsikotik olduğundan, özellikle kardiyak hastalığı olan hastalarda kullanılması sakıncalıdır! Ketipain'in kan düzeyini düşüreceğinden ve de sedatif ve hipotansif etkilerini potansiyelize edeceğinden birlikte verilmemelidir.

Tiyoridazin düşük dozlarda iyi bir sedatif ve anksiyolitik iken yüksek dozlarda özellikle prodüktif fazdaki şizofrenler için olumlu etkiler gösterebilen bir antipsikotikdır. Başlangıç dozu 150-300 mg olup,yetişkinlerde doz aralığı 100-200 mgr arasında iken çocuklarda 1-3 mg/kgdır. 800mgr'ın üzerinde yetişkinlerde irreversibl pigmenter retinopati meydana getirme riski nedeniyle kesinlikle kullanılmaması önerilmektedir.

Tiyoridozinin yan etkilerinden; yine erkeklerde ejakülasyon inhibiyonu meydana getirmesi de önemli olup, bu etkisinin kalsiyum kanal antagonisti

etkinliği nedeniyle vas deferens düz kaslarını inhibe etmesine bağlı olabileceği (antikolinerjik etkilerine ek olarak) ileri sürülmüştür.

Yaşlı hastalarda trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanımının bazen olumlu sunuçlar verdiği de belirtilmiştir.

2) Butirofenon Türevleri:
Santral analjezik dekstromoramid türevi olan haloperidolün özellikle prodüktif dönemdeki şizofreni belirtilerı üzerine hızlı bir şekilde etki etmesinin belirlenmesi psikiyatriye en güçlü antipsikotik ilaçlardan birinin kazandırılmasını sağlamıştır.

Haloperidol (Norodol)
Haloperidol dekonaat
Pipamperon
Benperidol
Droperidol (Dehydrobenzperidol)
Trifluperidol
Melperon
Domperidon
Fluanisol. Bu grup ilaçlardandır.

Bunların tedavi edici etkileri kendi aralarında farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin; haloperidolün güçlü antipsikotik etkinliği varken, droperidol veya fluonizol sedatif, trifluperidol ise dis-inhibitör etkilidir.

Haloperidol
Jannssen tarafından 1957'de bulunmuştur. Bence haloperidolün keşfi psikofarmakolojide bir devrimdir. Adeta genel tıpta penisilinin bulunması kadar önemlidir. Büyük bir çığır açmıştır. Haloperidol bir butirofenon türevidir. Fikir içeriği üzerine ve eksitasyon üzerinde güçlü etkisi vardır. Antimanik etkisi de vardır. Antiemetiktir. Poatent bir antipsikotiktir. Güçlü ekstrapiramidal yan etki gösterir. Alfa adrenerjik etkisi düşüktür, hipotermi yapıcı etkisi vardır. Barbituratlar, genel anestezikler ve merkezi sinir sistemi depresanlarının etkisini arttırır. Organik nedenlere bağlı ajitasyon ve saldırganlıkta da etkindir. Tourette Sendromu'nda da belirtileri azaltmaktadır. Klinik yanıt hipereprolaktinemi, ekstrapiran1idal sistem belirtileri ve D2 bağlaması ile doğrudan bağlantılı bulunmaktadır.

Fenotiyazinlerden adrenolitik etkisinin ve periferik vejatatif sinir sistemine etkisinin olmamasıyla ayrılır. Fenotiyazinlerden, farmakolojik etkinlik

bakımından piperazin grubuna benzerlik gösterir. Oral alımı sonrasında plazmatik pik 2-6 saat sonra görülürken, p.o. alımı sonrasında 60-90 dk. arasında plazmatik pik seviyesine ulaşır. Plazma yarı ömrü ise 10-35 saattır. Yapılan çalışmalarda ilacın plazma düzeyi ile EPS belirtileri arasında bir ilişki olduğu, plazma seviyesi 10-15 mg/ml'nın üzerine çıkarsa; EPS belirtilerinin daha fazla önem kazanacağı bildirilmiştir.

Ağır depresyonda önerilmez. Merkezi sinir sistemi depresyonunda uygun değildir. Spastik durumlar, bazal gangliyon lezyonları, Parkinson Hastalığı ve haloperidole karşı aşırı duyarlılık durumlarında kullanılamaz. Küçük çocuklarda ve gebelik döneminde güvenilirliği göreceli olarak güvenli olmakla birlikte kanıtlanmamıştır. Bu durumlarda risk yarar hesabına göre kullanılmalıdır. Geç diskinezi olasılığı yüksektir. Yoksunluk diskinezisine neden olabilir. Sedatif etkisi yüksek olmamakla birlikte duyarlı olgularda dikkatli olunmalıdır. Konvulziyon eşiğini düşürür. Bu özellik fenotiyazinlerden azdır. Adrenerjik blokaj etkisine bağlı olarak guanetidin benzeri antihipertansif ilaçların etkisini azaltır. Trisiklik antidepresanların metabolizmasını inhibe ederek onların kan düzeyini arttırır. Karbamazepin ile kombinasyonda halüperidol düzeyi düşer. Levodopanın antiparkinson etkisini bozar. Bu diğer antiparkinson ilaçlar için de geçerlidir. Bipolar olgularda maniden depresyona geçişi hızlandırabilir. Hayvanlarda karsinojendir. Prolaktin düzeyini arttırır. Bu özelliği ile meme kanseri olgularında kullanılmaz. Kullanım dozu büyük ölçüde bireyseldir. Ortalama dozu 5-15 mg/gün'dür. Zorunlu hallerde 90 mg'a kadar çıkılabilir. Ülkemizde 2, 5, 10 mg'lık tablet, 5 mg ampul ve 20 damlası 1 mg gelen damlalar halinde pazarlanmaktadır. Reflakter şizofrenide yükleme dozu 6-15 mg/gün den başlayarak giderek artırılır ve genelde 15-20 mgr ile devam edilir. Ortalama günlük dozu 5-60 mg arasındadır. Psikotik sendromlar dışında, hemiballismus, spazmatik tortikolis, Gilles de la Tourette sendromu, Huntington koresi ve bazı obsesyonel nevrozlarda da oldukça etkindir.

Haloperidolün enjeksiyon bölgesinde ağrı ve irritasyon yapmaması, buna karşın klorpromazinin lokal infilamasyon yapması,ayrıca holoperidölün 5 mglık ampulünün 1 ml olmasına rağmen klorpramazin l00 mgr amp.nün 20 ml. olması ve doz etkinliğinin aynı olması İM kullanımda haloperidolün üstünlüğüdür.

Haloperidol Dekonoat:

Diğer depo antipsikotiklerden yapısından tersiyer bir alkol taşıdığından (diğerleri primer alkol taşırlar) daha uzun etkili bir ilaçtır. Farmakokinetik özellikleri haloperidole benzer. Oral haloperidol ile sürdürüm tedavisi güvenilir bir yöntem olduğundan, depo preparatlarının kullanılması önemli bir

üstünlüktür.Depo haloperidölün, oral haloperidole göre daha az EPS ye neden olduğu bildirilmiştir. Genelde 4 haftada bir 50 mgr önerilmekle birlikte 1982'den bu yana yapılmış çalışmalarda aylık doz aralığı; 50-270mgr arasında tutulmuştur. Kullanımında; oral haloperidol alınırken, dekonoat şekli başlanıp, oral dozun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir.

Plazma doruk düzeyine 6 günde ulaşır. Yarılanma ömrü 3-4 haftadır. Sonuçta ayda bir uygulandığından denge düzeyine 2-4 enjeksiyondan sonra ulaşılır.

3) Difenilbutilpiperidin Türevleri:

Prototipi pimozid olan bu bileşikler, bisiklik yapıda olup, butirofenonlara benzerler.
Pimozid (Nörofren)
Penfluridol
Fluspirilen Bu grupta yer alan ilaçlardır.

Pimozid

Difenilbütilpiperidin ürünlerindendir. Tek bir oral dozdan sonra 24 saatlik bir etki süresi vardır. DA jik reseptörlerde seçici blokaj yapar. Başlangıçta akut tedavide kullanılmayacağı öngörülmüştür, ancak bu tutum sonradan değişmiştir. Yüksek dozlarda akut psikotik atakların tedavisi içinde kullanılabilir. 60 mg/gün dozajında dahi tolere edilebilir. Psikoz tedavisinde klasik nöroleptiklerden etkinlik yönünden daha zayıf kalmadığı gösterilmiştir. En önemli avantajlarından birisi yüksek dozlarda dahi sedatif etkisinin bulunmamasıdır. Bu nedenle psikomotor retardasyonu bulunan, apatik, otistik hastalarda kullanılması önerilir. Uyku üzerine etkileri çeşitlidir. Total uyku zamanını arttırdığı bildirilmektedir. Akut ataklarda 10 mg/gün dozu yeterli dozdur. İdame tedavisi için 2 - 6 mg/gün kullanılabilir. Günde tek doz halinde kullanılabilir. EPS ve geç diskinezi oluşturma potansiyeli klasik nöroleptikler kadar güçlüdür. Eliminasyon yarı ömrü 18 saattir.

Patolojik kıskançlık, jaluzik paranoya, monosemptomatik hipokondriyak psikozda ve hipokonriyazis de pimozid kullanılması önerilmektedir.

Patolojik kıskançlık, bazı klinik tablolarla (kronik alkolizm, organik akıl bozukluğu, şizofreni ve duygulanım bozukluğu) ilişkili olarak ortaya çıkabileceği gibi, hezeyanlı bozukluk içinde tek hezeyan olarak da görülebilir. Esas belirti, eşinin sadakatsiz birisi olduğuna dair hezeyanlı bir inanıştır. Fenotiyazinler, davranış tedavisi ve bireysel psikoterapiler tedavide sınırlı bir başarı sağlamıştır.

Patolojik kıskançlığın yanısıra monosemptomatik psikozlarla, tek hezeyanlı bozuklukta da pimozidin başarıyla kullanılabileceğine ilişkin önemli sayıda yayın vardır. Somatik, jaluzik, erotomanik, grandiyöz ve kötülük hezeyanıyla giden tek hezeyanlı bozuklukların pimozid tedavisine etkili biçimde cevap verdikleri görülmüştür. Genellikle bu tablolarda 2 - 4 mg arası bir doz yeterli olmaktadır.

Monosemptomatik psikozlarda bir de Monosemptomatik Hipokondriyak Psikoz (MHP) olguları vardır. Daha çok İskandinav ve Alman literatüründe rastlanan MHP olguları yönünden İngiliz ve Amerikan literatürünün yetersiz olduğu farkedilmektedir. MHP'de ana belirtilerden birisi enfestasyon hezeyanlarıdır ("Derinin altında böcekler, üstünte kurtlar dolaşıyor" gibi). Ayrıca dismorfik hezeyanlarla koku hezeyanları da tabloya eşlik edebilir. Diğer hezeyanlar, vücudunda bir hastalığın yayıldığı, vücudunda bir şişliğin bulunduğu, vücudunda ısırıklar olduğu, yabancı cisimlerin vücudunu kapladığı cinsel dismorfinin ve cinsel bir hastalığın bulunduğu şeklindedir. Bunlardan en sık görülenleri koku ve böcek ile ilgili olan hezeyanlardır.

MHP'de ailede psikoz öyküsüne çok seyrek rastlanır. Hastaların çoğunda şizoid ve asosyal tipte premorbid bir kişilikten bahsedilir. Özellikle genç hastalarda alkol ve ilaç bağımlılığı ile kafa travması öyküsü sıktır. Yaşlı hastalarda bu öyküye pek rastlanmaz.

MHP olgularında pimozid'in etkili olduğu görülmektedir. 50 hastalık bir seride 32 hastanın pimozide çok iyi cevap verdiği, 9 hastanın kısmen, 5 hastanın da hemen hemen hiç cevap vermediği gözlenmiştir. Bu seride hezeyanları nedeniyle 4 hasta da tedaviyi reddetmiştir. Bazı hastaların bir ay ile 20 yıl gibi değişen sürelerde kronisite kazandıkları ve pimozid tedavisinden önce trankilizanlar, diğer nöroleptik ve antidepresanlarla tedavi edilmeye çalışıldıkları gözlenmiştir.

Pimozidin MHP'de kullanılma gerekçesini şu nedenlere bağlayabiliriz;
1. Günde tek doz verilir. Hastanın tedaviye uyuncu (compliance) kolaylaşır.
2. Yan etkileri azdır, uyunç bu nedenle kolaydır.
3. MHP nin semptom spektrumu dardır. O nedenle de dar etki spektrumlu bir nöroleptikle tedavi edilmesi yerindedir.
4. Pimozid opiat reseptörlerine bağlandığı için antiprüritik etkilidir. Eğer bu yönde bir fizik belirti varsa, bunun ortadan kalkmasına aracılık edebileceği iddia edilmiştir.

MHP paranoyanın bir tipidir. Pimozid patolojik kıskançlık, erotomani, persekûsyon ve grandiyözite ile birlikte giden monodelüzyonel bozukluklarda da etkilidir. Monodelüzyonel bozukluklar hezeyanlı bozukluğun içinde değerlendirilir.

Ancak DSM-III anlayışı içinde bu bozuklukları (monodelüzyonel) hezeyanlı bozukluk kategorisinde değerlendirmek gerekir. Amerikan anlayışı paranoya kelimesini agresyon, şüpheclik ve kızgınlığın bulunduğu bir tablo için kullanagelmiştir. Amerikan psikiyatri anlayışının paranoya için bu farklı yaklaşımı paylaşılmış paranoid bozuklukta da görülür. DSM-III R, bu tabir yerine neden olunmuş psikotik bozukluk (induced psychotic disorder) ifadesini kullanmıştır.

Benzer şekilde akut paranoid bozukluk yerine kısa tepkisel psikoz kullanılmış, parafreni tamamen kaldırılmıştır. Sonuç olarak klinik sınıflandırmalar halen kaotik özellik gösterir. Buna bağlı olarak pimozidin endikasyon alanlarını farklı sınıflandırmalara göre belirlemek ihtiyacı vardır.

Pimozid, kronik şizofren hastalarda, özellikle negatif belirtiler üzerinde de etkilidir. Negatif semptomlar üzerindeki en belirgin etkisi emosyonel gerileme, çekilme üzerinedir. Bu hastalarda tek başına, ya da depo preparatlarla kombine biçimde kullanılır. Rölaps hızını düşürür, sosyal fonksiyonları arttırır. Ama özellikle rölaps hızı üzerine olan etkileri belirgindir (Fallon 1978).

Pimozidin kronik şizofrenlerin ev işlerindeki, çocuk bakımındaki, yakın insan ilişkilerindeki sosyal performans ve boş zamanları değerlendirme aktivitelerindeki becerikliliği, uyumu hızlandırdığı, ya da bu aktivitelerin gerçekleştirilmesine zemin hazırladığı gözlenmiştir.

Uzun bir yarı ömrü vardır (yaklaşık 53 saat). Bu nedenle depo nöroleptiklere benzer şekilde kronik şizofrenlerde kullanımı bazı kolaylıklar getirir. Günde tek doz verilebilir. Geç diskineziye benzer bukkolingomastikator diskinezi yaklaşık %25 olguda görülür. Aslında bu yüksek bir orandır. Çünkü geç diskinezinin pimozid gibi kalsiyum antagonisti özelliği bulunan nöroleptikler ile çok daha seyrek görülmesi gerekir. Çünkü kalsiyum antagonistlerinin geç diskinezi tedavisinde yerleri vardır. Geç diskinezi daha çok yüksek doz pimozid uygulamaları sırasında görülmüştür (Ortalama haftada 40 mg).

Yeni bir uygulama da, sürdürüm tedavisi sırasında kronik olgulara haftada tek doz pimozid verilmesidir (İskoç şizofreni araştırma grubu 1988). Depo

nöroleptiklere göre daha etkisiz bir uygulama değildir. Hastaların haftada tek doz pimozid ile ortalama 12 ay remisyonda kaldıkları gözlenmiştir.

Pimozid kronik hastaların sürdürüm tedavileri dışında akut şizofren hastaların ayaktan tedavileri sırasında etkili biçimde kullanılabilir.

Bu hastalarda pimozidin dozu kronik hastalara göre yüksek tutulmuştur. Ortalama 18.8 mg/gün dozundaki pimozidin, 20 mg/gün dozundaki flupentiksolle 5. haftanın sonunda aynı etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Monosemptomatik, kronik ve akut psikotik olgulardan başka pimozid hezeyanlı bozukluklarda, postpartum psikozda ve manide denenmiştir. Postpartum psikotik olgularda, özellikle klasik nöroleptiklerle hipotansiyon gelişenlerde bu türlü bir yan etkisi olmadığından güvenilir biçimde kullanılabilir (Barnes 1983). Hamilelikte kişi hemodinamik ve nörohümoral değişiklikler nedeniyle ilaçlara bağlı postural hipotansiyona duyarlı hale gelir. Postpartum psikozda pimozid 8 - 20 mg kadar kullanılmıştır (Barnes 1983). Akut mani nöbetleri sırasında etkisinin geç başlaması nedeniyle kullanılması önerilmez.

Pimozidin bir yönü de opiat reseptörlerine bağlanma kapasitesidir. 3H-naloksanın opiat reseptörlerine bağlanmasını inhibe etmiştir. Antipsikotik özelliklerinden bazıları buna atfedilmektedir (Johnson 1983)

EKG'de QT uzamasına neden olan bir antipsikotik olduğundan, özellikle kardiyak hastalığı olan hastalarda kullanılması sakıncalıdır! Özellikle paroksetin,fluoksetin gibi CYP 2D6 blokajı yapan SRI grubu antidepresanlarla birlikte kan düzeyi artacağından öldürücü olabilir.

4) Benzamid Türevleri:
Aslında antiemetik olan metaklopramid türevleri deneysel araştırmalarda bu etkisi dışında etki göstermezken, insanda antipsikotik etkisi belirlenmiş bir gruptur. Bu grupta -
sülpirid (Dogmatil, Meresa)
sultoprid
Traprid bulunmaktadır.

Sülpirid:
Benzamid grubunun en eski ve en iyi bilinen örneklerindendir. Sülpirid(N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl-benzamide) kimyasal ve farmakodinamik özellikleriyle klasik nöroleptiklerden farklı bir ajandır. Bazı

özellikleri haloperidol ve klorpromazine benzer. Ağızdan alındığında biyoyararlanımı düşüktür. Yiyecekler emilimini azaltır. Yağda çözünürlüğü düşüktür; BOS'a düşük oranda geçer. Yüksek oranda böbrekler yolu ile atıldığından böbrek yetmezliklerinde vücutta birikebilir. Temel özellikleri şöyle sıralanabilir;

- Daha çok presinaptik bölgedekiler olmak üzere özellikle D2 reseptörlerine seçici bir bağlanma gösterir. D1 reseptörlerini az oranda etkilemesinin kan-beyin engelini düşük oranda geçmesi ile ilgili olabileceği,depresif hastalarda düşük dozda kullanılmasıyla gözlemlenen disinhibitör etkinin presinaptik mekanizma aracılığıyla dopaminerjik geçişin kolaylaşmasına bağlanabileceği üzerinde durulmaktadır.Şizofrenide daha yüksek dozlarda aynı zamanda dopamin reseptörlerinin postsinaptik inhibisyonu da oluşmaktadır.Böylece hem negatif hem de pozitif belirtiler etkilenir.
- DA jik nöronlardaki DA "turnoveri"ni arttırır.
- Yüksek dozlarda katalepsi yapmaz ya da yapsa bile bu atipik bir katalepsi niteliği gösterir.
-Düşük dozlarda lokomosyon davranışını, yüksek dozlarda ise stereotipik davranışı inhibe eder. Klasik nöroleptikler hem katalepsi, hem lokomosyon hem de stereotipi üzerine olan etkilerini aynı dozda gösterirler, sülpiridin farkı bu noktadadır.
-Uzun süreli tedavide D2 reseptörlerinde değil, D1 reseptörlerinde sayıca artışa neden olur.

Sülpirid 800-2300 mg/gün dozlarında güçlü antipsikotik etkiye sahiptir. Klasik nöroleptiklere göre avantajı ise daha az EPS yaratması ve antipsikotik etkinin yanında antidepresif özelliklerinin de bulunmasıdır. Pekçok Avrupa ülkesinde şizofreninin yanında tardif diskinezi,vertigo, migren,GİS bozukluklarında kullanılmaktadır.Klinik kullanımda gözlenen tedavi edici etki uygulanan doza bağlıdır. Düşük dozlarda (150-300 mg/g) antiemetik etki gösterir, gastrointestinal sistemi etkiler; depresyonda istenen disinhibitör etkiyi oluşturur. 300-600 mg/g'de vertigo üzerine etkisi başlar. 800-2000 mg/g'de şizofrenideki psikotik semptomları etkiler.Antipsikotik etkinliği geniş bir doz aralığındadır (400-3200 mg/g). Davranışsal etkilerinden dolayı atipik antipsikotik olarak sınıflandırılır. Doza bağımlı etkisi "Bimodal etki " olarak da isimlendirilir. Kan-beyin engelini düşük oranda geçtiğinden yüksek dozlarda verilir ve bu durum kadınlarda galaktore ve amenore; erkeklerde jinekomasti, libido kaybı, erektil empetonsile sonuçlanan plazma prolaktin seviyelerinde artışa neden olur. Yan etkileri arasında nadir de olsa görülen kolestatik sarılık, lökositoz, hiper/hipotansiyon, huzursuz bacak sendromu, irritabilite saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda sülpiridin klorpromazine göre antipsikotik etkisinin çok daha çabuk başladığı, haloperidolle karşılaştırıldığında ise ilk ay içinde yan etkilerin çok daha az olduğu, sonraki aylarda yan etkilerin haloperidolünkine eşit düzeye yükseldiği, kardiyovasküler etkilerinin klasik nöroleptiklerden farklı olmadığı yolunda sonuçlar alınmıştır.

BOS HVA düzeylerinde klorpromazinin yaptığı yükselmeye denk artışlar yaptığı, 100-300 mg/gün gibi dozlarda majör depresyon için de tedavi etkinliği bulunduğu bildirilmektedir.

Sülpirid'in uzun süreli kullanımda DA reseptör aşırı duyarlılığı yaratmaması ya da çok az yaratması, maymun çalışmalarında geç diskinezi belirtilerini bastırıcı nitelikler göstermesi nedeniyle geç diskinezi yaratmayacağı düşünülmektedir. Ancak geç diskinezinin patojenezinde DA reseptör aşırı duyarlılığının bulunduğuna ilişkin yaklaşım geçerliğini bir ölçüde yitirmiştir. Bu yaklaşım içinde sülpiridin geç diskinezi yaratmayan etkisi nelere bağlanabilir?

Geç diskinezi patojenezinde GABA erjik nöron ve reseptörlerle bağlantısı olan DA reseptörlerinin etkili olduğu, sülpiridin de sadece D2 lere seçici etki gösterdiği düşünülmektedir.

Uzun süreli sülpirid kullanılması, D1 reseptörlerinde sayıca artışa neden olmakta ve sonuçta bu reseptörler aracılığı ile geç diskinezinin gelişmesini engellemektedir. Öte yandan GABA erjik teoride olduğu şekilde, geç diskinezi etyolojisinde DA dışındaki monoaminler etkili ise, o durumda sadece DA ne selektif etki gösteren nöroleptikler (sülpirid gibi), selektif özellik göstermeyen nöroleptiklere (klasik nöroleptikler) göre geç diskinezi yönünden daha olumlu sonuçlar yaratırlar.

Bir çalışmada sülpirid, pozitif semptomlar üzerinde en az klorpromazin kadar etkili, negatif semptomlar, özellikle de otizm üzerinde daha da etkili bulunmuştur (Alfredsson 1985).

5) Tiyoksanten Türevleri:

Tiyosantenler, fenotiyazinlerin moleküler düzeyde değişikliğe uğraması sonucunda meydana gelmişlerdir. Molekülün merkezi halkasında, 02 atomu içeren ve ksatenin sülfür içermekte olan yapısal anatoğu bulunduğundan dolayı tiyoksantenler denilmiştir.

Alifatik-klorprotiksen

Piperazin-tiyotiksen

Sisklopentiksol (Cisordinal)

Flupentiksol
Esterleşmiş bir tiyoksan(en türevidir. Parenteral biçimi 24 -72 saatte etki eder. Etki süresi de 2-4 hafta kadardır. Etkisi fenotiyazinlere benzerlik gösterir. Onlara göre sedasyon) olasılığı daha az, ancak ekstrapiramidal sistem yan etkileri daha fazladır. Enjeksiyondan sonra plazma en yüksek düzeyine 4-6. günde ulaşır. Klinik kullanımda hastanın toleransına göre 5-20 mg ile başlanır. 2-3 haftada bir yinelenir. Oral formunun ortalama günlük dozu lO-20 mg'dır. Bölünerek verilmelidir. Ülkemizde 3 mg tablet ve mg'lık depo ampul biçiminde pazarlanmaktadır.

Zuklopentiksol
Flupentiksole benzerlik gösterir. Depo formu 50-600 mg dozlarında ve iki hafta aralıkla kullanılabilmektedir. Aquphase biçimi ise derhal ve etkisi 72 saat kadar sürmektedir. Ülkemizde 2, 10 mg'lık tablet, 1 damlası 1 mg, olan damla, 50 mg aquphase ve 200 mg depo ampul şeklinde pazarlanmaktadır.

6) Dibenzadiazepin Türevleri:
Bunlar atipik antipsikotikler içinde yer alır. (Merkezi halkada 2 N atomu (nitrojen) vardır.)
Klozapin (Leponex)
Fluperlapin

7) Dibenzoksapin Türevleri:
Merkezi halkada 2 nitrojen atomu yerine bir 02 atomu bulunur.
Loksapin (loxitane)

8) Dibenzotiyazepin Türevleri:
Merkezi halkada 2 nitrojen atomu yerine sülfür atomu vardır.
Metiyapin
Klotiyapin
Metiyapin, Klotiyapin ve Loksapin güçlü antidopaminerjik ve güçlü EPS özelliği olan tipik antipsikotiklerdir. Antipsikotikler etkinlikleri gösterilmiş olan diğer moleküller içinde.
Indol Türevleri: Okorperdin (opertil)
Molindon (Moban) gibi ilaçlarda bulunur. Bunların yanında uzun seneler genellikle antipsikotik ilaçlarla antidepresanların birbirlerinin antagonisti gibi etki ettikleri bu nedenle bileşimlerinin kullanılamayacağı düşünülmüş olmasına rağmen Karbipramin adlı ilacın gerek deney hayvanlarında gerekse klinikte, ne

gerçek bir antidepresan ne de antipsikotik gibi etki ettiği, ancak özellikle defisiter şizofrenide kullanılabilecek desinhibitör bir antipsikotik olduğu belirtilmektedir.

Revol ve Lambert antipsikotiklerin sınıflandırılmasını diğerlerinden farklı olarak; soldan sağa, yani en sedatiften en insizif olanlara doğru olacak şekilde yapmışlardır.Insizif sözcüğü kural olarak sedatif etkisi ve kardiyotoksik etkileri çok az oran, sıklıkla EPS yan etkileri ortaya çıkaran, güçlü antidopaminerjik etkileri olan antipsikotikler için kullanılmaktadır. Sedatif etki ise sadece, burada, insizif etkinin tersi olarak değil; DA.nin dışında bir çok biyolojik sisteme etkili olması ve daha düşük bir antidopaminerjik aktivite anlamında kullanılmaktadır.

Bazı klinik etkilerine göre ise Deniker 3 tip sağıltıcı etkiyi göz önünde bulundurarak sınıflandırmayı; a)Sedatif etkililer b) orta etkili ve polivalan antipsikotikler ve c) disinhibitör veya stimulan antipsikotikler diye yapmıştır. Deniklerin bu sınıflaması,Ginested'in bazı küçük değişiklikleri önermesi ile yeniden düzenlenmiştir. Buna göre;

a) Sedatif antipsikotikler:

Klorpromazin
Levomepromazin
Siamemazin
Sülpirid (yüksek dozda)

b) Ilımlı antipsikotikler:

Pimozid
Properisiazin
Tiyoridazin şeklinde antipsikotikleri 4 alt grup altında sınıflandırmıştır.

c) Güçlü antipsikotikler:

Flufenazin
Haloperidol
Tiyoproperazin

d) Desinhibitör antipsikotikler:

Karbipramin
Perifenazin
Pipatiyazin
Proklorperazin
Sülpirid (düşük dozda)
Trifluoperazin
Triperidol

Tablo 6: Antipsikotikler yan etkileri açısından değerlendirilmesi.

	Depresyon oluşturucu yan etki	Nörolojik yan etki	Endokrin yan etki	Nörovejetatif yan etki
Sedatif Antipsikotikler	zayıf	zayıf	zayıf	Yüksek
Ilımlı Antipsikotikler	çok zayıf	zayıf	yüksek	Zayıf
Güçlü Antipsikotikler	yüksek	yüksek	zayıf	
Desinhibitör Antipsikotikler	çok zayıf	çok yüksek	zayıf	Zayıf

Antipsikotikler, doza bağlı olarak ta sınıflandırılmışlardır.Çünkü aynı N.L. ilacın farklı klinik durumlarda, (hatta birbirine zıt patolojik durumlarda; (negatif) ve (pozitif) şizofrenlerde olduğu gibi) dozunu ayarlamak suretiyle faydalı olması söz konusudur. Buna göre antipsikotikler;
1) Düşük dozda sedatif, yüksek dozda antiprodüktif etkili olanlar, Örn.levomepromazin, properisiazin, siamemozin, tiyoridazin gibi.
2) Sadece antiprodüktif etkinliği yüksek olanlar; Örn.haloperidol, klorpromazin, sulaprid gibi.
3) Düşük dozda antidefisiter, yüksek dozda antiprodüktif çok yüksek dozda ise sedatif etkili olanlar, Ör. flufenazin, perfluridol, primazid, pipotiyazin, proklorprazin, sülpirid, tiyoproperazin, trifluperidol gibi.

Antipsikotikler doz derecelerine göre ayrıca monopolar ve bipolar diye de sınıflandırılmışlardır. Monopolar-daima sedatif etkileri olup, nörovejetatif etkileri daha belirgin olan grup. Bipolar antipsikotikler ise düşük dozda önce stimulan daha sonra desinhibitör olup,dozun artışı ile sedatif ve redüktör etki gösteren grup.

Antipsikotiklerin kullanımında,yüksek,düşük veya optimal dozaj uygulanması halen daha değişken olup ampirik olarak uygulanmakta ve kullanım sırasında yarar-zarar oranının kullanılan, pozoloji ile ilişkin olduğu da düşünülmektedir.

Sonuç olarak antipsikotiklerin sınıflandırılmasında, gerek farmakolojik gerekse tedavisal açıdan,düşük veya yüksek dozda verilmesinin, sadece farklı değil, aynı zamanda zıt etkiler yapabiliyor olmaları en önemli güçlük nedeni olarak bilinmektedir.

ANTİPSİKOTİKLERİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ:

Kullanılacak ilacın etkinliğinin, bir oranda ilacın belli bir zamanda, etki edeceği yerde yeterli düzeyde olmasına bağlı bulunması, o ilacın kinetik özelliklerinin de bilinmesini gerekli kılar.

Antipsikotikler oral olarak alındıktan sonra öncellikle ince barsak düzeyinde noniyonize bir şekilde pasif bir mekanizma ile emilime uğrarlar. Emilim hızları liposolubl olmaları ile doğru orantılı olarak artar. Başlıca metabolizma yolu hepatik mikrozomal enzimler aracılığı ile olup oksidatiftır.Glukronik asit ile konjugasyon önemli bir metabolizma yoludur. A2 potent olan Antipsikotik ilaçlar kendi hepatik mikrozomlarını ya da konjugasyonlarını zayıf bir biçimde de olsa indükleyebildiklerinden birkaç haftalık tedavi sonrasında, aynı doz ile sürdürülen ilacın kan konsantrasyonları beklenenden düşük bulunabilir.

Genelde antipsikotiklerin kan konsantrasyonlarının ölçümü klinik uygulamaya yol göstermemektedir. Ancak klinik cevap için eritrosit plazma konsantrasyonlarının ölçümünün bir gösterge olabileceği belirtilmektedir. Bunun yanında antipsikotikler biyoyararlanım düzeyini gösteren en önemli belirleyicilerden birinin prolaktin sekresyonu veya kan prolaktin düzeyi olmasına rağmen bu sonuç,ilaçların antipsikotik etkinliği ile korelasyon içinde değildir. Çünkü antipsikotiklerin ana bileşiklerinin dışında,etkili aktif metabolitlerinin de antipsikotik etkinliğe katılması yanında bu metabolitler kan düzeyi ölçümlerinde dikkate alınmazlar. Bütün antipsikotik ilaçların plazma konsantrasyonları beyindeki düzeyleriyle eşdeğer olmayıp, klinik potens beyne dağılımla doğru orantılıdır. Antipsikotiklerin çoğunluğu plazmada %90 oranında proteinlere (daha çok albumin ve lipoproteinlere) bağlı durumda olup dolayısıyla aşırı doz uygulanımı sonrasında bu ilaçları dializle vücuttan atmak genelde gerekli olmamakla birlikte (Antipsikotiklerin güvenlik indexleri geniş olduğundan) olanaksızdır. Tiyoridazin ve metaboliti olan mezoridazin polar-su da çözünür özellikte olduğundan plazma proteinlerine daha az bağlanır. Benzamidler gibi tiyoridazinin de bu özelliği nedeniyle kan-beyin bariyerini diğer Antipsikotiklere göre daha az geçerler (libosolubl olanlar kan-beyin bariyerini daha kolay geçebilir).

Antipsikotiklerin farmakokinetiği multifazik bir yapı sergiler. Bu ilaçların plazmadan kaybolması, hızlı dağılım gösteren (yarı ömrü +1/2 saat olan) bir evresinden daha yavaş bir eliminasyon hızı gösteren (+1/2 20-30 saat) bir B evresinden ve + 1/2 si 60 saatten daha uzun olan bir terminal eliminasyon evresinden geçer. Plazmadan eliminasyon özellikle MSS'den olmak üzere lipit

içeriği ve bağlanması yüksek olan yerlerden daha hızlı olur. Antipsikotiklerin insan beyninden olan eliminasyon yarı ömürleri henüz bilmemektedir.

Klorpromazin oral kullanımı sonrasında muhtemelen 2/3 si sistemik dolaşıma geçmeden, mide,barsak ve karaciğerden ilk geçişinden metabolize olur.Buna karşılık haloperidolün oral uygulanım sonrası kaybı daha azdır. Yine tiyoridazin igörece güçlü antikolinerjik etkisi intestinal absorbsiyonunu değiştirebilmektedir. I.M. uygulanan Antipsikotikler ilk geçiş etkisinden kurtularak 15-30 dk. içinde plazmada ölçülebilir konsantrasyonlara ulaşabilirler. Doruk plazma konsantrasyonları enjeksiyon ile 10 katına dek çıkartılabilse de antipsikotiklerin potensinde oral uygulananlara göre ancak 3-4 kat bir artma olabildiği görülmüştür.

Hastanın yaşı, antipsikotiklerin katabolizma ve atılım hızının önemli bir belirleyicisidir. Fetus, infant ve yaşlıların bu ilaçları metaboliz ve elimine etme yeterlilikleri daha azdır. Öte yandan çocuklar; bu ilaçları erişkinlere göre daha hızlı metabolize ederler.Bunun sonucunda yaşlılarda genelde daha düşük dozda kullanılması gerekirken çocuklarda çok daha düşük dozlarda kullanılması gerekmez.

Bugün için biyolojik sıvılarda antipsikotik ve metabolitlerinin ölçümü için 2 yöntem kullanılmaktadır. 1) Kromatografik yöntemler - gaz kromatografisi ve biraz daha duyarlı olan yüksek basınçlı likid kromatografisi 2) RIA - ençok kullanılan olup, avantajı ilaçların metabolitlerinin etkinliği de belirleyebilmesidir.

PET ile yapılan çalışmalar sonucunda antipsikotiklerin farmakokinetik ve etki mekanizmaları konusunda ilginç sorular ortaya çıkarılmaktadır; Örneğin eskiden antipsikotik etkisinin oluşumu için gerekli olan latens döneminin, bu ilaçların beyne gelişinin yavaş olması ile açıklanmasına karşılık, bugün bu teknikle ilacın alınmasından 1 kaç saat sonra bu ilaçların beyinde iligili reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Diğer yandan antipsikotik ilaç kesiminden sonra ortaya çıkan alevlenmenin birkaç haftanın geçmesinden sonra ortaya çıkmasına reseptörlerin blokajının 1 kaç saat sonra tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir.

Bu bilgiler belkide ileriki dönemlerde antipsikotik ilaçların farmakokinetik ve etki mekanizmaların daha özgül bir şekilde aydınlatılmasına olanak verecektir.

ANTİPSİKOTİKLERİN DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİMLERİ:

Antipsikotiklerin diğer ilaçlarla birlikte kullanımları esnasında,etkinliklerinde artma veya azalma şeklinde fiziko-kimyasal bazı değişiklikler meydana gelebilir.Bu etkileşim, çeşitli aşamalarda oluşabilir;

-Emilim düzeyinde etkileşim; Antipsikotikler, özellikle de fenotiyazinler ve bütirofenonların antikolinerjik ilaçlarla birlikte kullanılmaları sonucu emilimleri azalır.Aynı durum antipsikotiklerin lityum tuzları ile birlikte alımları sırasında da gerçekleşir.Yine antipsikotiklerin birtakım içeceklerle beraber alınmaları da (meyve suları, sütlü içecekler,çay,kahve gibi) asit-alkali etkileşimine bağlı olarak emilim düzeylerinde değişim meydana getirebileceğinden alımları arasında - 2 saatlik bir fark olması önerilmektedir.

-Katabolizma ve enzimatik endüksiyonda artma şeklinde etkileşimi; hemen tüm antipsikotikler ile Barbitürikler, Diklorfenazin, Rifampisin, Doksisiklin Griseofulin, Fenilbutozon, Fenitoin ve Karbamazepin gibi ilaçlarla meydana gelir.Aynı durum fenotiyazinlerin tütün ve lityum tuzları ile birlikte kullanılmaları sonrasında da oluşabilir.Bunun önlemek amacıyla antipsikotik dozu artırılabilir.

-Katabolizma ve enzimatik endüksiyonda azalma şeklinde olan etkileşim yine hemen tüm antipsikotikler ile Kloramfenikol, Disülfiram, INAH, MAO inhibitörleri, oral konstraseptifler ve Asetaminofen gibi ilaçlarla oluşur.Burada ise antipsikotik dozunun azaltılması gerekmektedir.
-Dopaminerjik reseptör düzeyinde ekileşim; Amfetaminler, L- Depa, Bromokriptin, Metilfenidat, Kokain ve Psikostimulanlarla etlileşime girerler.

Fenotiyazinlerin, trisiklik antidepresanlar (özellikle desipramin) ile Haloperidolün ise imipramin ve nortriptilin ile etkileşimleri sonucunda antipsikotikler bu ilaçların metabolizmasını inhibe ederler. Psikotik önlem olarak ya antipsikotiklerin ya da trisiklik antidepressanların dozu azaltılmalıdır. Benzer şekilde; Klorpromazinin ve loksapin; fenitoinlerin metabolizmasını inhibe edebilmektedir. Klorpromazin ayrıca kumarinliklerin metabolizmasını da inhibe ettiğinden protrombin zamanı kontrolüyle antikoagulanların dozu azaltılmalıdır.

Bütün antipsikotiklerin opiatlar, sedatifler, tranklizanlar, hipnotikler antihistaminikler, alkol, lokal ve genel anesteziklerle birlikte kullanımları sonucunda ise santral depressan etkileri ortaya çıkabilir. Fenotozinlerin ayrıca

insülin ve oral antidiyabetiklerle kullanımları sonucunda hipoglisemik etkide azalma görülür. Dijital ile kullanımları sırasında (+) inotrop etkide azalma, kinidin ile birlikte kullanıldıklarında ise miyokardik depresör etkide artma meydana gelir.

Tipik ve yeni kuşak antipsikotiklerin başlıca ilaç ve gıda etkileşmeleri aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 7: Tipik antipsikotiklerin başlıca ilaç ve gıda etkileşmeleri.

CYPC8, 9, 10, 19

Metabolize edilen psikotrop ilaçlar

Barbitüratlar (19)
Sitalopram (19)
Diazepam (19)
Fluoksetin (9)
Moklobemid (19)
Fenitoin (8,9)
Trisiklikler (19)

Metabolize edilen diğer ilaçlar

Bupropion (8,9)
Losartan
NSAIDs (8,9)
Omeprazol (19)
Propranolol (19)*
Tolbutamid (8,9)
Varfarin (8,9)*

* Kısmen metabolize edilir

Enzimi indükleyen psikotrop ilaçlar

Bilinmiyor

Enzimi indükleyen diğer ilaçlar

Rifampisin

Enzimi inhibe eden psikotrop ilaçlar

Karbamazepin (9)
Fluoksetin (19)
Sertralin (9)

Enzimi inhibe eden diğer ilaçlar

Flukonazol
Ketokonazol
Omeprazol

4. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongresi
7-11 Mayıs 2003 Ankara

Tablo 7: Tipik antipsikotiklerin başlıca ilaç ve gıda etkileşmeleri. (devamı)

CYP2D6

Metabolize edilen psikotrop ilaçlar
Amfetamin ve türevleri
Klorpromazin
Klozapin*
Fluoksetin*
Fenotiyazin grubu nöroleptikler
Haloperidol
Nikotin*
Olanzapin*
Paroksetin
Risperidon
Trazadon
Amitriptilin, imipramin, nortriptilin

Metabolize edilen diğer ilaçlar
Beta-blokörler
Tip1c antiaritmikler
Morfin türevleri
* Kısmen metabolize eder

Enzimi indükleyen psikotrop ilaçlar
Bilinmiyor

Enzimi indükleyen diğer ilaçlar
Bilinmiyor

Enzimi inhibe eden psikotrop ilaçlar
Klorpromazin
Flufenazin
Perfenazin
Tiyoridazin
Fluoksetin
Paroksetin
Haloperidol
Moklobemid
Trisiklikler antidepresanlar

Enzimi inhibe eden diğer ilaçlar
Simetidin
Difenhidramin
Metadon
Beta Blokörler
Antiaritmikler

CYP3A3,4

Metabolize edilen psikotroplar
Sitalopram, Klozapin*, Fluoksetin
Mirtazapin, Sertindol*, Trisiklik antidepresanlar venlafaksin, zolpidem, benzodiazepinler

Metabolize edilen diğer ilaçlar
Benzodiazepinler, Kalsiyum kanal blokörleri, Kodein, Kortizol, Deksametazon, Ketokonazol, Makrolid antibiyotikler
Omeprazol, Progesteron, Tamoksifen, Terfenadin, Testesteron, Varfarin
* Kısmen metabolize eder

Enzimi indükleyen psikotrop ilaçlar
Barbitüratlar
Karbamazepin
Fenitoin

Enzimi indükleyen diğer ilaçlar
Kortizol
Deksametazon
Prednizon
Rifampisin

Enzimi inhibe eden psikotrop ilaçlar
Fluvoksamin
Norfluoksetin
Trazadon
Trisiklik antidepresanlar

Enzimi inhibe eden diğer ilaçlar
Asetazolamid
Simetidin
Danzol
Flukonazol
Ketokonazol
Mikonazol
Makrolid antibiyotikler

Tablo 8: Yeni kuşak antipsikotiklerin başlıca ilaç ve gıda etkileşmeleri.

CYP	AMI	KLOZAPIN	RISPERDN	OLZPN	KETIAPIN	ZIPRASDN	HALOPERİDOL
1A2	-	+++	-	+	-	-	+
3A4	-	+	-	-	+	+	+
2D6	-	++	+	-	-	-	+++
Etkileşti ği İlaçlar	-	HALOPRDL OLZPN RİSPERDN ZOTEPİN (nöbet) FLUOKSTN PAROKSTN, FLUVOXMN VENLAFKSN TSA'lar MOKLOBEMD BZs VALP (hept) Lİ SIPROFLXSN (nöbet) MAKROLİDL KETAKANZL, GREYFRUT, SİGARA ↓	KLOZAPİN ZOTEPİN FLUOKSTN PAROKSTN TSA'lar VENLFKSN	HALPRDL KLOZPN FLVXMN İMİPR SIPROFL (nöbet) SİGARA ↓ OMEPRZL ↓	TİYORDZİN ↓ FLUOKSTN PAROKSTN FLVXMN TSA'lar BZs VARFARİN SIPROFL (nöbet) MAKROLİDLER KETAKANZL, GREYFRUT,	PİMOZİD (QT) TİYORİDAZİN (QT) FLVXMN NEFAZDON MAKROLİDLER SIPROFL (nöbet) KETAKANZL, GREYFRUT	KLOZPN, OLANZAPIN ZOTEPİN FLUOKSTN PAROKSTN, FLUVOXMN VENLAFKSN TSA'lar MOKLOBEMD BUSPIRON SIPROFLXSN MAKROLİDL KETAKANZL, GREYFRUT, SİGARA ↓

ANTİPSİKOTİKLERİN KLİNİK KULLANIMLARI:

Hangi klinik değişkene göre hangi antipsikotik ilacın kullanılması gerektiği konusunda klinisyenler arasında uzun tartışmalar olmuşsa da tam olarak çözünlenebilmiş değildir. Bu konuda temel 2 görüş öne sürülmüş olup Amerikan okulu görüşüne göre; antipsikotiklerin etkinlik yönünden farklılık göstermedikleri, Liege okulu görüşüne göre de; klinik etkinlik yönünden farklı oldukları vurgulanmıştır. Günümüzde Amerikan ekolünün daha geçerli olduğu bilinmekle birlikte, hastaya göre ilaç seçiminde başvurulacak yöntemlerden birisinin karşılaşılması olası yan etkilerden kaçınma ilkesine göre özgül ilaç seçimi olduğu düşünülmektedir. Örneğin yaşlı ve kardiyak problemleri olan hastalarda, okul çağı çocuklarında ve mesleği gereği tehlikeli işlerde çalışanlarda düşük potensli ilaçlardan kaçınılması gerekirken- ajite saldırgan, manik veya insomniası olan hastalarda bu tür antipsikotiklerin kullanılması tercih edilmektedir.Yüksek potensli ilaçlar ise nörolojik yan etkilerinden dolayı kızgınlık duyabilecek, özellikle genç erişkin, erkek paranoid hastalarda iyi karşılanmayabilmektedir. Ancak bu tür hastalarda düşük potensli ilaçların

kullanılması da libido azalması ve ejekulasyon inhibisyonu gibi işlev bozuklukları meydana getirebileceğinden yine rahatsızlık duyabilmeleri söz konusu olabilmektedir.

Genel olarak ayaktan tedavi gören bir hastada akut distonik reaksiyon ortaya çıkma olasılığının yüksek olması nedeniyle, yüksek potensli bir ilacın kullanılmasından kaçınılması antipsikotik kullanım sırasında, uykunun sağlanması için sedatif hipnotik bir ilacın düzenli olarak tedaviye eklenmesi (özelliklede barbitürat ve benzodiyazepin olmayan diğer grupların eklenmesi) antipsikotiklerin metabolizmasında değişim meydana getirebileceğinden bunun yerine ek bir antipsikotik verilmesinin yeterli ve etkin olabileceği düşünülmektedir. Antipsikotik ilaçların kombine kullanımları ile ilgili olarak karşıt görüşler bildirilmekte olup, Amerikan ekolü, antipsikotiklerin birbirleriyle kombinasyonunun pek fazla yarar sağlamadığını belirtirken, karşıt araştırmacılar; potent bir antipsikotik ile zayıf bir antipsikotik ilacın kombine edildiğinde güçlü antipsikotik etkileriyle birlikte daha hafif EPS ve psikomotor inhibisyon ile daha az anksiyete görülebileceği şeklinde fikir belirtmişlerdir (Amber 1963). Ancak bu görüşlerin yanı sıra, ilaç kombinasyonlarının eğer uzun süreli kullanılmaları düşünülüyorsa, NMS gibi yan etkilere yol açabileceğinin unutulmaması gerektiği de önemli olarak bildirilmektedir.

ANTİPSİKOTİKLERİN KULLANIM ENDİKASYONLARI:

- Antipsikotiklerin temel etkilerinden birisi psikozları yatıştırıcı güçleridir.Bu etkinlik akut psikotik reaksiyonlarda çok belirgin olup, akut psikozlar, antipsikotik tedaviye en iyi cevap veren hastalıklardır. Bunun yanısıra kronik psikozlar ise antipsikotik ilaçların hemen en düşük yararlılıkların gösterdikleri hastalık grupları arasında yer alırlar.
-Semptom olarak ise ajitasyonun sakinleştirilmesi antipsikotiklerin ilk endikasyonlarından birini oluşturur.
-Lityuma geçmeden önce akut mani olgularında,lityumun etkinliği, 7-10 gün arasında ortaya çıkacağından, akut dönemde etkileri daha çabuk başlayacağı için ya tek başına, ya da lityum ile birlikte kullanılma endikasiyonu vardır.Ayrıca lityumu tolere edemeyen veya cevap alınamayan olgularda antipsikotiklere devam edilebilmektedir. Manik olguların çoğunda, haloperidolle tedavi sırasında, yüksek olan kortizol seviyesinin klinik durumundan daha önce normale döndüğü bildirilmiştir.
-Ağır psikotik belirtiler gösteren depresyonda ek olarak kullanılabilmektedirler. Fakat bu durumda her iki grubun benzer yan etkilerinin potansiyelize olması açısından özellikle antikolinerjik etkili hipotansif bir ilacın antidepresanlarla

birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
-Primer demans ya da ağır mental retardasyona bağlı ajitasyonlar da kullanılabilmektedir. Psikotik belirtiler gösteren Alzheimer, Pick hastalığı ve diğer demanslarda daha çok yeni antipsikotiklerin başlanmasının uygun olacağı belirtilmektedir.
-Diskinezilerle giden kronik degeneratif veya idiopatik nöropsikiyatrik bozukluklarda kullanılabilmektedirler (Huntington hastalığı, Tourette bozukluğu, ballizm veya hemiballismus (Luys maddesi sendromu) da. Bu tür durumlarda %60-90 oranında haloperidolün olumlu sonuç verdiği bunun yanında pimozid ve penfluridol gibi antipsikotiklerinde kullanılması önerilmektedir.
-Çocukluk psikozlarında;özellikle ağır agitasyon yada agressif davranışlarla giden durumlarda da kullanılmaktadır.
-Inatçı hıçkırıklarda ve özellikle de nörolojik kökenli olanlarda en sık olarak klorpromazin kullanılmaktadır.
-Ağrı giderici olarak,özellikle süregen gerilim ve küme baş ağrılarında eğer klasik tedavilere cevap alınamayıp en çok levonepromazin tercih edilmektedir.
-Postpartum psikozlarda,tıbbi-cerrahi olgulardaki akut psikozlarda kullanılmaktadır.
-Katatonide ilk 24 saatte yüksek doz antipsikotik kullanımının belirtilerı azaltabileceği bildirilmektedir.
-Borderline ve diğer kişilik bozukluklarında; borderline kişilik bozukluğunda düşük dozda yüksek potensli antipsikotikler tercih edilirken obsesyonel kişilik bozuklukları ve antisosyal kişilik bozukluklarında daha sedatif etkinliği yüksek olan antipsikotikler tercih edilmektedir.

ANTİPSİKOTİKLERİN KONTRENDİKASYONLARI

Mutlak kontrendikasyonlar olmamakla birlikte uygulamada dikkat edilmesi gereken durum ve hastalıklar bulunmaktadır.
-N.L.lere karşı allerjik durumlar ve ağır enfeksiyonlar
-Ağır karaciğer ve böbrek rahatsızlıkları
-Toksik komalarda ve özellikle alkol, barbiturat ve diğer sedatif hipnotiklerle olan zehirlenmeler.
-Alkol yoksunluğu sırasında özellikle fenotiyazinler olmak üzere N.L. ler delirium tablosunun ve konvülziyonların oluşum riskini azaltıracağından ilk ilaç olarak kontrendikedirler.
-Gerçek aritmi öyküsü veya EKG’de uzamış QT mesafesi varsa; tiyoridazin ve pimozid özellikle kullanılmamalı, diğerleride çok dikkatli kullanılmamalı, diğerleride çok dikkatli kullanılmalıdır.

-Nötropeni ve toksik agranülositoz geçmişi olanlar.
-Feokromasitoma (özellikle sülpirid ile oluşabilecek hipertansif krizler açısından dikkatli olunmalıdır.)
-Gebelikte genel kanı çok küçük boyutlarda da olsa teratojenik oldukları lehinedir. Doğumdan sonra çocuklarda hipotoni, akut distoni, sarılık ve kornea ile lenste opasiterler görülmüş olup, gebelerde antipsikotik tedaviye alternatif olarak EKT tedavisi önerilmektedir. Haloperidol verilen hamile kadınların çocuklarında ekstremite kısalıkları görülebildiği rapor edilmiştir. (Kopelman 1975) Bu nedenle son trimesterin erken dönemlerinde ilaç kesilmelidir. Antipsikotikler anne sütüne de geçebildiklerinden annelerin bu dönemde uyarılması gerekir.
-Epilepsi mutlak bir kontrendikasyon oluşturmaz. Fakat düşük potensli ilaçların konvülsif eşiği daha fazla düşürdüklerinin bilinmesi, bu nedenle de yüksek potensli antipsikotiklerin kullanılması önerilmektedir.

ANTİPSİKOTİKLERİN KLİNİK UYGULAMASI

Bir çok durumda antipsikotiklere verilen klinik cevapın niteliği ve süresinin doyuruculuğu halen tartışma konusu olmakla birlikte antipsikotiklerin şizofreninin akut tedavisinde 6 haftalık bir süre içinde %70-80'e varan oranlarda iyileşme sağladığı bilinmektedir. Antipsikotiklerin tedavisinden hastanın ne ölçüde yararlanabileceği başlangıçta kesin bir şekilde bilinmemekle beraber hangi hasta olursa olsun uygulanan tedaviye 4-6 haftadan önce tam bir cevabın alınamayacağı belirtilmektedir.

Antipsikotiklerle tedavi sürecinde uygulanım farklılığı açısından 2 ayrı dönem sözkonusudur. 1) Akut tedavi dönemi 2) Sürdürüm ve profilaktik tedavi dönemi

Tablo 9: Şizofreni tedavinsinin evreleri.



1) AKUT TEDAVİ DÖNEMİ

Akut dönemde yapılan antipsikotik tedavi şekli olarak son zamanlarda “hızlı nöroleptizasyon yöntemi” tercih edilen bir tedavi biçimi olmuştur. Bu uygulamada; her yarım saatte bir primer belirtiler kontrol altına alınana dek 25-50 mg klorpromazin ya da 2-5mglık haloperidol I.M. olarak uygulanır veya birer saat arayla 10mg haloperidolde I.M. olarak verilebilir. Sedasyon bu şekilde sağlandıktan sonra o ana kadar uygulanan toplam dozun iki katı günlük oral doz olarak uygulanır. Ayrıca bu tedavi esnasında düşük potensli ilaçların I.M. uygulanımları sonrasında gelişebilecek olan, ortostatik hipotansiyon, lokal nekroz serum transaminaz ve “DH düzeylerindeki olası yükselme riski nedeniyle klorpromazin yerine haloperidol kullanımının avantaj olduğu; yine,haloperidol kullanımı sırasında ilk 4 saatteki uygulamalarda,yüksek doz ile düşük doz kullanımı açısından klinik etkinlik yönün den önemli bir fark bulunmadığı belirtilmektedir. Bu arada bu tedavi şeklinin günde en fazla 5 veya 6 kez uygulanabileceği, haloperidol için maksimum dozun saatte 30 mgr’ı, günde ise 90 mgr’dan fazla olmaması gerektiği de bildirilmiştir.

Hızlı nöroleptizasyonda vakaların yaklaşık 2/3 sinde başarılı sonuçlar elde edildiği, bunlarında daha çok hezeyan ve halüsünasyonlar ile seyreden ajite manik yada şizofrenik vakalar olduğu, bunun yanında psödopsikoz olgularında başarı şansının çok düşük olup 90 mgr lık haloperidol dozuna dahi güçlükle cevap verebildikleri açıklanmıştır.

Ajite ve ilaç reddi olan hastalarda ilk tedavinin parenteral olmasının gerekliliği yanında oral ve parenteral tedaviler arasında kan düzeyleri açısından belirgin bir fark olmaması nedeniyle, bazı araştırıcılar oral olarak alabilecek olan hastalarda, yan etki riskinin de az olması nedeniyle oral hızlı antipsikotik uygulamasını (oral yükleme şeklindeki tedaviyi) tercih etmektedirler. Bu uygulamada ise; örneğin 20 mg/gün olarak başlanan İM tedavinin 2 gün aralıklarla 10 mg lık artışlar yapılarak 40 mg/gün İM düzeyine çıkartılması ya da 20 mg/gün PO olarak başlanıp günde 10 mg lık artışlarla 60 mg/gün PO düzeyine çıkartılması önerilmektedir.

Antipsikotiklerle akut tedavi esnasında bir doz sınırına kadar klinik etkinliğinin ya hep ya hiç kanununa göre yürüdüğü, tedaviye cevabın her dönemde lineer olmayıp, belli bir doz aralığına lineer ilişki gösterdiği, buna göre de; akut antipsikotik tedavisinde belirgin tedavi edici etkinliğin sağlandığı ve yan etkilerin minimal düzeyde kaldığı,ayrıca dozun dahada artırılmasıyla tedavi etkinliğinin artmayacağı optimal dozun belirlenmesinin gerekli olduğu belirtilmiştir. Bunun sonucunda klorpromazin için 100-700 mg/gün arasındaki veya eşdeğerindeki antipsikotik dozlarının etkinlik bağlantısı içinde olduğu belirtilmiştir.

Antipsikotiklerin klinik uygulamasıyla ilgili olarak 1978 yılında Van Putten tarafından yapılan çalışmalarda ilginç sonuçlar alınmıştır. Buna göre, antipsikotik ilacın ilk dozunun hastaya başlangıçta çok az yararlı ya da hiç yararlı olmadığı söylense bile hastanın ilaca 4 haftalık dönemde iyi cevap verebileceği, ancak eğer ilk doz hastada aşırı sedasyon veya erkenden akatizi geliştirirse bu 4 haftalık dönemde antiparkinsoniyen bir ilaç uygulanıp, doz ayarlaması en iyi şekilde yapılsa bile hastanın kötüleşebileceği ihtimalinin olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle de tüm durumlarda en az yan etkiye neden olacak, mümkün olan en düşük etkin dozun kullanılması gerekmektedir.

2) SÜRDÜRÜM VE PROFİLAKTİK TEDAVİ

Antipsikotiklerle sürdürüm tedavisi çalışmaları son 30-35 yıllık bir süreyi kapsamaktadır.

Sürdürüm tedavisi akut tedavi sırasında ulaşılan en üst düzey iyilik halinin ortaya çıkışından sonraki 3-6 aylık dönemi kapsamakta olup bu evre sürdürüm tedavisi olarakta adlandırılmaktadır.

Sürdürüm tedavisinden sonra, daha düşük dozlarda devam edilen, eski episodun yeniden ortaya çıkmasını engellemekten çok yeni bir episodun oluşmasını engelleyen, seneleri alabilen ve bu dönemde tedavi bırakılsa dahi belirtilerdaki yatışma stabil hale geldiğinden relapsın hemen görülmeyeceği tedavi şekline ise profilaktik tedavi denilir.

Şizofrenlerde uygulama sırasında genelde ilaç dozunun artırılması ile düzelmeyen ve ilacın kesilmesi ilede kötüleşmeyen residüel belirtilerin hakim olduğu sabit bir remisyon düzeyine ulaşma durumu söz konusudur. Fakat bunun yanında yinede ilaçsız dönemde relaps olasılığının fazla olduğu kesindir. Buna yönelik yapılan altı ilaç kesilmesi çalışmasında; beş yıla kadar remisyonda kalabilen hastaların yaklaşık %75'inin tedavinin kesilmesini takiben relaps ettikleri gösterilmiştir. Bu nedenlerle antipsikotik tedavi sırasında hasta uzunca bir zaman diliminde iyi olabilse dahi, bu hiç bir şekilde hastanın sürdürüm veya profilaktik tedavisine gereksinimi olmadığı veya ondan yararlanamayacağını göstermemektedir.

Hangi hastaların sürdürüm antipsikotik tedaviden faydalanabilecekleri konusunda literatür bilgisi yeterli düzeyde net değildir. Hastaların farklı klinik tablolar içinde bulunmaları ile birlikte ilaca verilen cevaptan başka prognozu etkileyen bir dizi özelliğin varlığı, profilaktik tedavinin şeklini belirleme konusundaki kararsızlığı artırabilmektedir.

Yapılan çalışmalar şizofrenik hastaların yaklaşık yarısının antipsikotik kullanıyor olsun veya olmasın alevlenme gösterebileceğini, yaklaşık dörtte birinin alevlenmeyi önlemek için antipsikotik tedaviye ihtiyaç duymadıklarını, geri kalan dörtte birinin ise antipsikotik kullanımı ile birlikte alevlenme gösterdiklerini ortaya koymuştur.

Profilaktik tedavide ilaç rejimleri hastanın ve hastalığın şartları ile ilgili olarak aşağıdaki genel başlıklar altında toplanabilir.
1)Bilinen standart dozlarda, fakat hastanın durumuna göre esnek olarak uygulanabilen rejim
2)Düşük ya da mikrodoz şeklinde yine esnek olarak uygulanan rejim
3)Ilaç tatillerinin yapıldığı, intermittant olarak uygulanan tedavi rejimi
4)Hastanın devamlı ilaç almadığı,ancak zaman zaman belirtilerin alevlenme

riskine ya da ortaya çıkan tek bir belirtiye karşı hedefe yönelik olarak uygulanan, belli bir süre sonra tekrar bırakılan tedavi rejimi
5)Hastaların çok düşük ya da mikro dozlarda profilaktik tedavi altındayken belli sürelerle antipsikotiklerin standart dozlarıyla hedefe yönelik yapılan, daha sonra tekrar mikrodoz uygulamasına devam edilen tedavi rejimi.

Antipsikotik profilaksisinin hangi dozlarda yapılacağına dair çalışmalar, farklı sonuçlar vermekle birlikte fazla miktarda antipsikotik kullanımı azaltma ve uzun dönemli tedavi sırasında etkili olabilen en düşük dozu saptama gibi konular artık ağırlık kazanmıştır. Geçmişteki akut alevlenmelerin şiddeti ve ciddi suicid ve homicid gibi girişimler göz önüne alınarak bazı hastalarda doz azaltma durumu uygun olmayabilir. Hatta bu şekildeki hastalar için antipsikotiklerin belirsiz uzun bir süre kullanılmaları da önerilmektedir. Dozun yüksek tutulması, hastaları düşük dozlara göre bir ölçüde daha iyi korumakla birlikte yan etki nedeniyle pek çok problemle karşılaşılmasına neden olmaktadır.

Ayrıca düşük doz antipsikotik profilaksisi gören hastaların yüksek doz antipsikotik alan hastalardan farklı olarak emosyonel çekilme, künt afekt ve psikomotor retardasyon göstermedikleri görülmüş olmakla bilikte tedavinin, 2.yılında düşük ve yüksek doz grupları arasındaki relaps hızlarının farklılaşmaya başladığı ve 2.yılda düşük doz antipsikotik kullanımının etkinliğini kaybederek başarı oranının yüksek doz antipsikotik kullanımı lehine doğru kaydığı belirtilmektedir. Fakat bu sonuca ters bulgu veren Crow'un yaptığı bir çalışmada; 1.episoddan sonra antipsikotiklerle profilaksiye alınan şizofrenik hastaların plasebo alanlara göre ilk yılda düşük relaps hızı gösterdikleri fakat 2.yıldan sonra bu farkın giderek kapandığı görülmüştür. Buradan çıkarılacak olan ilginç sonuç; hastanın ilk episodu geçirdikten sonra 2.episoduda büyük olasılıkla geçireceği, ancak bunun antipsikotiklerle belli bir süreye kadar ertelendiği ve nihayet belli bir sürenin sonunda bu ertelemenin olanaksız hale geldiğidir. Bu nedenle relaps hızının yüksek doz antipsikotik kullanımı ile bir ölçüde azaltıldığı belirtilse de çok uzun süre profilaktik tedavide kullanılmaması gerektiği önemlidir.

Prodromal belirtilerın şizofrenik dekompansazyonun erken dönemlerini yansıttığı, antipsikotiklerin hemen uygulanmasının prodromal belirtilerı azaltacağını ve relapse yönelik gelişmeleri engelleyeceğini ileri süren araştırmacılar aralıklı veya hedeflenmiş tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi gereğini savunmaktadırlar. Bununla ilgili olarak tam bir psikotik relapsten önceki belirtilerde bir artış farkedildiğinde (ki bunların arasında; hafif derecede

muhakeme bozuklukları, referans fikirleri, aktivite artışı,mizaç değişiklikleri-özellikle depresyon-uyku bozuklukları gibi psikotik düzeyde olmayan belirtiler sayılabilir) bu tip belirtilere yönelik olarak başlanan antipsikotik tedavi yönteminin relapsü önleyici nitelikte olduğu belirtilmektedir. Böylece istenmeyen yan etkilere daha az rastlandığı bildirilmekte olmasına karşın ilaç tedavisinin tekrarlayan kesilmelerinin tardif diskinezi riskini artırdığına ilişkin çalışmalar rapor edilmiştir. Bunun yanında Herz ve arkadaşları da aralıklı tedavi yaklaşımının tardif diskinezi ve diğer ilaç yan etkilerini azaltmadığını ve sosyal işlevsellikte herhangi bir iyilik hali sağlamadığını bildirmişlerdir. Buna karşılık devamlı düşük doz ilaç tedavisi uygulanırken, ortaya çıkabilecek prodrom belirtileri hakkında hastaları ve aileleri eğitmenin, prodrom belirtileri ortaya çıktığında doz artımıyla birlikte kriz destekleyici terapi uygulamalarının da hastaneye yatışları engelleyebileceğini belirtmişlerdir.

Şizofrenide relapsin genel olarak kişisel farklılıklar gösterdiği ve sosyal olaylar ile ailesel faktörlerin varlığının relapsta belirleyici olarak rol oynadığı bu nedenlede bazen antipsikotik sürdürüm tedavisi ve koruyucu etkinliğinin bu faktörlerin etkisinde kalabildiği de bildirilmiştir. Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada; bir gruba profilaktik olarak 2 haftada bir 25 mgr, başka bir gruba ise yine 2 haftada bir 6,25 mgr depoflufenazin dekonoat uygulaması yapılmış. Fakat 2.grup aile tedavisiyle desteklenirken 1.grup için sadece ilaç tedavisi uygulanmış.Sonuçta relaps riski açısından her iki grupta da anlamlı bir fark olmadığı tesbit edilmiş.

Ilk episodunu geçiren şizofrenilerde sürdürüm tedavisinin gerekli olup olmadığı halde tartışma konusu olmakla birlikte genelde ilk atağın çok önemli olduğu ve eğer sonrasında ardarda ataklar meydana gelirse hastada tam bir dağılmaya neden olacağı, bu nedenlede ilk atak sonrasında remisyon süresinin mümkün olduğunca uzun tutulabilmesinin şart olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle akut episodu takiben özellikle ilk yıl çok hassas bir süre olup bu dönemde antipsikotik tedavinin şart olduğu ileri sürülmektedir.

Multiepisodik hastalarda ise sürdürüm ve profilaktik tedavi için genel olarak 4-5 yıl süre öngörülmekte olup daha öncede belirtildiği gibi sık atak geçirenlerde, homisid ve suisid riski olabilen hastalarda bu sürenin bir ömür boyu bile sürebileceği bildirilmektedir.

Relapsın önlenmesinde uyumun kolaylığı açısından hem hastaların hem ailelerin hem de tedavi ekibinin rahatlığı yönünden depo antipsikotiklerin kullanılması önerilmektedir. Bu arada yarı ömrü uzun olan oral antipsikotik

ilaçlardanda (pimozid gibi) sürdürüm tedavisinde olumlu sonuçlar alındığına dair çalışmalar yapılmıştır. Depo antipsikotik kullanımını; biyo yararlanımlarının düzenli olması, stabil bir plazma düzeyinin sağlanması, aşırı doz tehlikesinin olmaması ve eğer ilaç bir klinikte yapılıyorsa, hastanın düzenli aralıklarla görülebilmesi ve kontrolünün mümkün olması açısından önemli avantajlarının bulunması yanında dozda esnekliğin olmaması nedeniyle yan etkiler ortaya çıktığın da doz azaltılarak hemen yan etkinin ortadan kaldırılamaması ve yan etkilerinin oral tedaviden daha fazla olması (birçok çalışmada bunun terside ispatlanmıştır.) gibi dez avantajları da söz konusudur.

Depo preparatlarda, özellikle 2.yıldan sonra yapılan çalışmalar oral preparatlara göre relaps görülme oranın daha az olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Sürdürüm tedavisinin önemli sorunlarından biri oral ilaç dozunun uzun etkili eşdeğer doza nasıl dönüştürüleceğidir. Bunun için kan düzeylerinin tesbiti öncelikle önemli olmakla birlikte bazı farmakolojik ekivalarlarda kullanılmıştır. Örneğin her iki ilacın sekrete ettikleri prolaktin miktarlarının eşit olması, bu ilaçların MSS'ne de eşit miktarda geçip, eşit etkide bulunduklarını göstermesi açısından kullanılmıştır. Bunların yanında bazı formüller geliştirilip pratikte kullanımından faydalanımı sağlanmıştır.

Örneğin; 25mg flufenazin dekonoat /Iki haftada bir =50 mg haloperidol-dekonoat/ iki hafta bir =Haloperidol 15mg/gün =Pimozid- 15mg/gün = Klorpromazin 300 mg/gün şeklinde

Sürdürüm tedavisinde plazma düzeylerinin ölçümünü içeren çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ortak sonuçları olarak relaps gösteren hastaların plazmalarında göstermeyenlere oranla daha düşük antidopaminerjik aktivite tesbit edilmiş ve psikotik alevlenme oranlarının 0.8 - 0.9 ml plazma flufenazin düzeyleri üzerinde görece olarak daha az olduğu belirtilmiştir. Bu konuda Kane'in yaptığı bir çalışmada; 2 haftada bir 2,5mg gibi küçük dozlarda uygulanan flufenazin dekonoatin plaseboya göre relapsleri önlemede daha etkili olduğu fakat tam dozdan daha az etkinlik gösterdiği ancak risk-yarar sorunu oluşturmasına karşılık bu hastaların aileleri tarafından "daha iyi" olarak değerlendirildiği ve relaps oluşma ihtimaline karşılık daha az diskinetik hareket gösterdikleri ifade edilmiştir. Genel olarak 5mg flufenazin dekonoat ile tedavi edilen kişilerin (ki bu düzey yaklaşık 0,6-0,7ng/ml.dır) Psikotik alevlenmeye karşı hassas oldukları bu nedenle de hastanın takibi kadar plazma düzeylerinin ölçümününde önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Oral dozdan depo antipsikotik dozuna geçilmeden önce hastanın yüksek potensli bir antipsikotik ile stabilize edilmesi ve depo antipsikotikler ile başlangıçta kısa sürede doygunluk sağlamak amacıyla dozun yüksek tutulması ya da ikinci dozun zamanından önce yapılması gerektiği belirtilmiş olup eğer bu şekilde uygulama yapılmazsa 3-4 ay içinde erken gelen relapslarla karşılaşılabileceği açıklanmıştır. Ayrıca oral antipsikotik dozunun yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi ve yüksek dozlardaki antipsikotik uygulanmasından hemen sonra depo antipsikotik tedaviye geçilmemesi önerilmektedir. Aksi taktirde yüksek doz antipsikotik tedavisi sırasında blokaj altında olan seratonin ve histamin reseptörleri, depo antipsikotik tedaviye geçmekle boşalacağından relapsin hızlanmasına neden olacaktır.

Uzun süreli proflaktik tedaviyle beraber diskinezi gelişen hastaların antipsikotiklerin tedaviden çekilmesiyle hemen relaps gösterdikleri belirtilmiş olup, geç diskineziye duyarlı hastaların aynı zamanda tekrarlayıcı ve hızlı gelişen relapslara da yatkın oldukları bilinmektedir. Fakat burada relapsı hastalığın bir relapsı mı yoksa aşırı duyarlıklık psikozu mu olduğunun belli olmamasına rağmen geç diskinezi patogenezinde de aşırı duyarlılık psikozundaki gibi bir reseptör aşırı duyarlılığının olması geç diskinezi geliştiren hastalarda basit bir relapsa aşırı duyarlılık psikozunun oluşacağını açıklamaktadır.

Sürdürüm tedavisini zorunlu olarak kesmek durumunda; tardif diskinezi tehlikesinde, tanının belirlenemediği, örtülü veya maskeli diskinezinin bulunduğu durumlarda ya da gebelik halinde erken bir relaps'ın önlenebilmesi için plasebo tedavisi önerilmektedir. Buna yönelik olarak Greenberg'in yaptığı bir çalışmada (1966) iki ayda bir, bir günlük plasebo uygulaması ile bir yılı aşkın süre ile relapsi önleyebildiği görülmüştür.

Şizofrenik olmayan hastalarda sürdürüm antipsikotik tedavisi uygun olmayıp, antipsikotik tedavisi esnasında tardif diskinezi gelişimi riski nedeniyle klinısyenin, sürdürüm tedavisinin gerekli ve etkili olduğunu kanıtlama zorunluğunun olması zaman zaman sorun olabilmektedir.

Sürdürüm ve profilaktik tedavi sırasında; ancak hastaların yarısında relapsün önlenebilmesi, relapsı hastanın ilacı kesmesi nedeniyle mi ortaya çıktığının, yoksa relaps meydana geldiği için mi ilacın kesildiğinin saptanamaması, tardif diskinezinin yavaş yavaş ortaya çıkmasından dolayı klinisyenin giderek daha fazla rahatsızlık hissetmesi halen önemli sorunlar arasındadır.

ANTİPSİKOTİK İLACIN SEÇİM İLKELERİ

Bir antipsikotiğin seçimini etkileyen faktörler, hastanın geçmiş ilaç öyküsünü, tercihini, ve klinisyenin uzun etkili bir bileşik kullanmayı planlayıp planlamadığını içerir. Tüm antipsikotik (AP)'ler eşit ölçüde etkili olsa da, bir hasta bazen bunlardan birine diğerlerinden daha fazla yanıt verebilir. Bu yanıt özelliği hastanın yan etkilere toleransıyla ilişkili olabilir.

Hastaların çoğunda işlev kaybına yol açan yan etki EPS'lerden akatizi ve akut distonidir. Bu, bir antipsikotiğe entoleransın klinik açıdan ilk belirtisidir. Bu koşullar altında, yan etki oluşturma potansiyeli daha düşük bir düşük etkili AP'e başlamak yardımcı olabilir. Alternatif olarak, potent bir AP başlanırken, hastayı profilaktik olarak bir antiparkinson ajanla tedavi etmek faydalı olabilir. Aynı ilke, potent olmayan bir AP ile bağlantılı sedasyon veya hipotansiyonu tolere etmekte güçlük çeken bireyleri de ilgilendirebilir. Bu durumda klinisyen daha yüksek etkili bir ilaç seçebilir. Önemli faktörlerden birisi hastanın tercihidir. Buna göre, bir hastanın daha önce belirli bir ilaca iyi yanıt verdiği biliniyorsa, bu ilaç en iyi seçim olabilir. Van Putten ve arkadaşları (1984) tedavinin erken döneminde hastanın belirli bir antipsikotiğe karşı ne kadar iyi yanıt vereceğini öngörebilecek göstergeler aramışlardır. En güvenilir göstergelerden birinin hastanın ajana erken dönemdeki öznel yanıtı olduğunu bulmuşlardır. Diğer bir deyişle, hastalar tedavinin erken dönemlerinde bile kendilerini daha iyi hissetmelerine yol açan bir ilaca daha iyi yanıt vermişlerdir. Bu etkinin önemli bir kısmı, rahatsız edici yan etkilere yol açmayan ilaçlara uyumun daha iyi olmasından kaynaklanmaktadır. SDA'lara (serotonin-dopamin antagonistleri) karşı önemli avantajlarından biri, tipik AP'ların kısa- ve uzun-süre etkili enjektabl formülasyonlar halinde bulunmalarıdır.

Depo ilaçlar akut tedavide genellikle kötü bir seçimdir. Bunun nedeni, bu ilaçların durağan seviyeye ulaşmasının üç ay kadar sürebilmesi ve çok yavaş atılabilmeleridir. Bu nedenle, klinisyen doza karşı klinik yanıtı titre etme olanağı bulamaz. Aynca, çok yüksek bir doz seçilmişse, hasta haftalarca veya daha uzun süre iyileşemez. Aynı zamanda, klinisyen hastayı uzun-etkili bir depo ilaçla sürdürüm tedavisine almaya karar verdiyse, oral fornıdan depo fornıa kademeli tedavinin olabildiğince erken döneminde başlamalıdır.

Antipsikotiklerin belirli karakteristiklerinin anlaşılması bir akut tedavi stratejisinde yol gösterici olabilir. Belki de en önemli ilke, antipsikotik etkilerinin hemen başlamadığı, fakat günler hatta haftalar gerektirebileceğidir. Gerçek klinik etkiler ortaya çıkmadan once, bu ajanların hedef reseptörler

üzerinde etki göstermeleri gerekiyor gibi görünmektedir. Bu gözlem, klinik iyileşmenin ilaçlann dopamin reseptörleri üzerindeki hızlı etkileriyle değil, daha sonra ortaya çıkacak yan etkilerle bağlantılı olduğunu gösteren PET görüntüleme ve plazma homovanıllik asıt olçumu bulgulanyla da desteklenmektedir (Kalın ve Davis 1995).

Klinisyenler açısından bu gözlemler, tedavinin ilk günlerindeki hedefın, D2 reseptörlerinin uygun bir oranını tutacak bir ilaç dozunun verilmesi ve ilacın etkisi belirginleşene kadar hastanın rahatlatılması, olduğunu göstermektedir. Bir hasta ilk bir iki hafta içinde yanıt vermezse, bu mevcut tedavinin uygun olmadığı anlamına gelmez. Bir antipsikotik ilaçla iyileşme ilk 6 hafta içinde ortaya çıktığından, hastalar ilaç değiştirilmeden önce bu süre boyunca gözlenmelidir (Janicak ve ark., 1993).

Eksitasyon ve ajitasyonu hedef alan bir benzodiazepinle tedavi edip psikotik düşünce süreçlerini azaltmak için bir antipsikotiğin kullanılması muhtemelen daha iyi sonuç verecektir. Akut psikozun tedavisinde bir başka önemli ilke de, hastaların belirli bir doz aralığında bir ilaç yanıtı vermeleridir. Araştırmalar bu doz aralığının 300 ila 1000 mg klorpromazin veya 5 ila 20 mg haloperidol olduğunu gösterir. (Baldessarini ve ark., 1988). Klinisyenler hastalar tedaviye yavaş yanıt verdiğinde, veya vermediğinde, dozu bu aralığın üzerine çıkarma eğilimindedir. Ancak, iyi tasarlanmış birçok çalışma, dozu yükselterek daha iyi veya daha hızlı bir yanıt elde edilemediğini göstermektedir (Van Putten ve ark., 1990; Kinon ve ark., 1993). O nedenle özellikle ABD'li meslektaşlarımızın uyguladıkları ve günlük haloperidol dozunu İM 90-120 mg.'a kadar çıkartmayı önerdikleri "hızlı nöroleptizasyon =rapid neuroleptization" uygulamaları artık şizofrenide lobektomi yapılması kadar çağdışı ve tarihi bir uygulamadır.

Yeterli bir deneme sonunda hasta yanıt vermezse, klinisyen hastanın yeterli dozu aldığını (ve hastanın uyum gösterdiğini) plazma konsantrasyonunu monitörize ederek ortaya koymalıdır. Plazma seviyesi yeterli, fakat yine yanıt yok ise seçenekler:

(i) yanıt için daha fazla beklemek;
(ii) ilaçları değiştirmek;
(iii) yüksek doz denemek.

Daha önce de belirtildiği gibi, ilaç dozunu yükseltmenin etkili olması pek olası değildir. Bu nedenle tedaviye başladıktan sonra 6 aya kadar iyileşmeye devam ettikleri göz önüne alarak beklemeyi düşünmelidir. İlacı değiştirmek düşünülüyorsa, klinisyen yeni bir SDA'ya mı yoksa başka bir SDA'ya mı

geçmek gerektiğine karar vermelidir.

Çalışmalar (Kinon ve ark., 1993) bir tipik AP'e yanıt vermeyen hastaların, başka sınıftan bir tipik AP'e geçtiklerinde de yanıt verme olasılıklarının düşük olduğunu göstermiştir. Yeni bir SDA'ya geçmenin en etkili girişim olduğu yönünde kanıtılar bulunmaktadır (Kane ve ark., 1988; Bondolfi ve ark., 1995).

Plazma konsantrasyonlarının ölçümü

Dopamin reseptör antagonisi tipik AP'ler aynı AP dozu verilen hastalarda kan seviyelerinde geniş bireylerarası değişkenlik gözlenen, ve ilacın minimal yan etkilerle etkin olduğu görece dar bir doz aralığı söz konusu olduğu için, plazma seviyesi monitörizasyonu için ideal ilaçlardır (Van Putten ve ark., 1991).

Halen, rutin monitörizasyonun tedavi stratejilerinin ayrılmaz bir parçası olması gerektiğine dair kanıt bulunmamaktadır. Ancak, hastalar bir AP ile tedavi edildiğinde ve klinik yanıt net olmadığında, plazma seviyesini görmek terapötik seviyeler hakkında bilgi sağlayabilir. Halen, haloperidol en iyi incelenmiş ilaçdır, fakat perfenazin, flufenazin ve trifluoperazinin terapötik seviyeleri hakkında da yeterli bilgi mevcuttur. Düşük bir düzey (örneğin 5 ng/ml' den az haloperidol, 1 ng/ml' den az trifluoperazin veya 1 ng/ml' den az flufenazin), dozun artırılmasının faydalı olabileceğini gösterir. Yüksek bir düzey ise (örneğin, 15 ng/ml'den fazla haloperidol) yan etkilerin terapötik yanıta engel oluşturduğunu ve dozun azaltılmasının faydalı olabileceğini düşündürür.

Plazma düzeyi ölçümü, CYP enzimlerini bloke eden ilaçların (TSA antidepresanlar, fluoksetin, beta blokerler ve simetidin) AP'lerle aynı anda kullanıldığı durumlarda veya karaciğerde mikrozomal enzimleri endükleyerek antipsikotiklerin metabolizmasını hızlandırıp plazma seviyelerini azaltabilen barbituratlar ve karbamazepin gibi ilaçlar alıyorlarsa da faydalı olabilir. Örneğin, karbamazepin, haloperidole veya olanzapine eklendiğinde bu ilaçların kan düzeylerini %50 kadar azaltabilir.

Şizofrenide psikopatoloji üzerine yapılan çalışmalar psikopatolojinin üç alanı olduğunu göstermektedir: pozitif, negatif ve dezorganize veya kognitif belirtiler.

Pozitif belirtiler: halüsinasyonları, referans fikirlerini, ve delüsyonlan içerir. Bunlar, hospitalizasyona yol açan ve hastaların yaşantılarını kesintiye uğratan belirtilerdir.

Negatif belirtiler: motivasyon azalması,emosyonel küntleşme ve yoksullaşmış konuşma ve düşünceyi içerir.

Dezorganize belirtiler: dezorganize konuşmayı ve davranışı içerir

Kognitif belirtiler: dikkat, bellek ve bılgı işleme süreçlerinde bozuklukları içerir. Bu belirtiler da şizofrenideki sosyal ve mesleki sorunlarla da bağlantılıdır. Negatif ve kognitif belirtilerın önemi gözönüne alındığında, klinisyenlerin bir tedavi stratejisi geliştirirken bunların tedavisini de dikkate almaları gerekir. Negatif belirtilerı tedavi ederken, birincil veya ikincil negatif belirtiler olarak sınıflandırmak faydalıdır. Ikincil negatif belirtiler; tedavi edilmemiş pozitif belirtiler, depresyon veya ekstrapiramidal yan etkiler (EPS) gibi diğer bazı durumlardan kaynaklanır. EPS, hastalarda, özellikle konuşmada, motivasyonda ve spontan jestlerde azalma ile ortaya çıkan akinezi tablosu oluştuğunda görülen yaygın bir ikincil negatif semptom nedenidir. Pozitif veya psikotik belirtiler yanlışlıkla negatif semptom olarak yorumlanabilir. Örneğin, şüphecilik nedeniyle çekingen davranan ve iletişim kurmakta zorlanan bir hastada afektif küntleşme bulunduğu sanılabilir. Ayrıca, şizofreni hastalarında depresyon belirtilerı da olabilir. Bu belirtiler emosyonel çekilme veya yoksullaşmış konuşma şeklinde görünebilir. İkincil negatif belirtilerın tedavisi, bu belirtilera yol açan durumun tedavisiyle başlar. Depresyonda bu bir antidepresan ilacın eklenmesini içerebilir; EPS söz konusu ise bir antiparkinsonyen tedavinin eklenmesi, doz azaltımı, veya daha az EPS oluşturan bir antipsikotiğe -genellikle bir SDA'ya- geçiş gerekebilir. Eğer ikincil negatif belirtiler, uygun şekilde tedavi edilmeyen pozitif belirtilerdan kaynaklanıyorsa, klinisyen ilaç dozunu yeniden değerlendirmeyi veya başka bir antipsikotiğe geçmeyi düşünebilir. İkincil negatif belirtilerın nedenleri ortadan kaldırıldıysa, hastanın tedavisi daha zor olan birincil negatif belirtilerdan yakınıyor olması olasıdır. SSRI (seçici serotonin gerialım inhibitörleri), stimülanlar ve diğer ajanlar gibi yeni tedaviler araştırılmış olsa da, bunların hiçbirinin birincil negatif belirtilera etkili olduğu kanıtlanmamıştır. SDA'ların, negatif belirtilerın tedavisinde tipik AP'lerden daha etkili olduğunu düşündüren bazı kanıtlar mevcuttur. Ancak, bu ajanlar henüz belgelenmiş birincil negatif belirtilerı olan bireyler üzerinde araştırılmamıştır. Bu durum uygun, kontrollü çalışmalarla ortaya konana kadar, belirgin negatif belirtilerı olan hastalarda SDA'lara geçmeyi düşünmek, klinisyenler açısından muhtemelen akılcı bir yaklaşım olacaktır. Kognitif belirtileri de birincil ve ikincil olarak sınıflandırmak faydalı olabilir. Bu durumda, kognitif belirtiler kognisyonu bozabilen antikolinerjik veya sedatif ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu belirtiler, sıklıkla antikolinerjik kullanımını azaltarak, ve ilaç dozunu düşürerek veya başka bir

ajana geçerek EPS'lerin tedavi edilmesiyle ortadan kaldırılabilirler. Benzer şekilde, daha az sedasyon yapan bir AP'e geçmek bazı hastalarda faydalı olabilir. Bu belirtiler ortadan kaldırıldığında, hastaların şizofrenide yaygın olan dikkat ve bilgi işleme bozukluklarından kaynaklanması olasıdır. Bu kognitif bozukluklar, hastaların psikotik belirtilerı iyi kontrol edilmiş olsa da sosyal ve mesleki rehabilitasyonu engelleyebilir.

Seksenli yılların sonlarında, Carpenter ve ark. şizofreni fenomenolojisinde yeni bir kavramı gündeme getirdiler "defisit". Negatif belirtiler + Kognitif belirtilerin bir arada bulunduğu tabloya da "defisit sendromu" adı verilmiştir.

Tüm ampirik çalışmalara ve kavramsal açıklamalara rağmen, özgül bir fizyopatolojik sürecin bulunamaması, klinikte türdeş olmayan olgulara karşılık gelen farklı fizyopatolojik süreçlerin varolabileceğini akla getirdi. Böylece, Carpenter ve ark. faktör çözümlemeleriyle elde edilen farklı psikopatolojik alanların her birinin temelinde farklı fizyopatolojik süreçlerin olabileceğini ileri sürdüler Defisit sendrom kavramının geliştirilmesindeki başlıca tezler şunlardı:

1- Bugüne kadar yapılan ve mevcut klinik durumun kesitsel incelemesini içeren yaklaşım, şizofreninin türdeş olmayan doğasını anlamakta yetersiz kalmıştır. Belirtilerin-ya da belirti kümelerinin- uzunlamasına gidişte değelendirilmesi gereklidir.
2- Psikopatolojide farklı alanların varlığı, klinik sendromun farklı fizyopatolojik süreçlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir.
3- Klinik sendromun doğasının anlaşılmasında klasik alt-tipler yerine psikopatolojinin farklı alanlara ayrıştırılması yaklaşımı daha işlevseldir.
4- Negatif belirtiler, süreç içinde, nöroleptiklere, disforiye, uyarı azlığına ve psikoza ikincil gelişebildikleri için, sendromun kendisine özgü olan ve birincil kabul edilen negatif belirtileri-yani defisit belirtileri- ikincil negatif belirtilerden ayırmak gereklidir.
5- Defisit belirtiler altta yatan farklı bir fizyopatolojik sürecin dışavurumudur.
6- Şizofrenik süreç boyunca devamlılık gösterme eğiliminde olan defisit belirtilerin diğer psikopatoloji alanlarından bağımsız incelenmesiyle sendrom farklı bir alt-gruba ayrılabilir.

Sonuçta şizofrenik süreç, defisit belirtilerin klinik tabloda varolup olmamasına göre iki alt-gruba ayrılmaktadır: Defisit ve nondefisit şizofreni.

Bu tezler doğrultusunda defisit sendrom tanı ölçütleri geliştirilmiştir:

Defisit sendrom tanı ölçütleri:

1-Aşağıdaki negatif belirtilerin en az ikisi varolmalı;

a-kısıtlı duygulanım
b-azalmış duygulanım erimi
c-konuşma yoksulluğu
d-ilgilerin dizginlenmesi
e-azalmış amaç duygusu
f-azalmış toplumsal güdü

2-Yukarıdaki negatif belirtilerin iki ya da daha fazlasının birlikteliği en az 12 ay öncesinden vardır ve hemen her zaman (süregen psikotik durumları içeren)klinik duraganlık dönemlerinde bulunur. Bu belirtiler geçici akut psikotik dezorganizasyon veya dekompansasyon hecmelerinde belirlenebilir veya belirlenemezler.

3-Yukarıdaki negatif belirtiler birincildir; hastalık sürecinden başka etmenlere ikincil değillerdir.
Bu etmenler:
a-bunaltı
b-ilaç etkisi
c-şüphecilik(ve diğer psikotik belirtiler)
d-zeka geriliği
e-depresyon

4-Hasta DSM-lll-R tanı ölçütlerini karşılar. (Carpenter WT Jr,et al 1988)

Akut Tedavi Sırasında Oluşan Yan Etkiler:
Akut tedavinin zorluklanndan birisi hastanın genellikle klinik iyileşmeden oldukça önce antipsikotiğin yan etkilerini yaşayacak olmasıdır. Düşük potensli tipik AP'lerde sedasyon, postural hipotansiyon ve antikolinerjik etkilerin yaşanması ve yuksek potensli tipik AP'lerde ise EPS nın ortaya çıkması olasıdır. Genellikle rahatsızlık verici bu deneyimler hastaların en kötü oldukları dönemlerde ortaya çıkar ve sonuç olarak hastalarda şüpheci ve işbirliğine yanaşmayan tutumlara neden olarak, kompliyansı (uyunç) bozarlar. Bilindiği gibi relapsların engellenmesinde en önemli prediktör uyunçtur. Uyunç: hastanın hekimi ile işbirliği yapması ve özellikle ilaçlarını muntazaman kullanması olara tanımlanabilir. Hastanın uyuncu ne kadar iyi ise hastalığının tekrarlamaması da o kadar olasıdır. Böyle bir durumda, yan etkiler hekimle hasta arasındaki

ilişkiye daha da zarar verir. Hastalar yan etkiler konusunda uyarmak ve bu etkiler ortaya çıktığında hızla çözüm aramak faydalı olabilir. Hastalan ilaçların potansiyel yan etkileri, konusunda uyarmak, hızla müdahale etme olanağının yanı sıra hastanın hekime güveninin artmasını sağlar.

Tipik AP'lere bağlı EPS'nin en sık görülen tipi öznel bir huzursuzluk duygusundan ibaret olan akatizidir. Ağır akatizisi olan hastalar genellikle sürekli bir aşağı bir yukan yürür veya otururken huzursuz bir şekilde ayaklarını oynatırlar. Ağır akatizi hastalann anksiyete duymalarına veya irrite olmalarına yol açar, ve bazı raporlar ağır akatizinin agresif veya suisidal eylemlere yol açabildiğini bildirmektedir. Tipik AP'lerle oluşan akatizi insidansı, çoğu kez yanlışlıkla psikotik ajitasyon olarak yorumlandığı için, gerçek değerinden daha düşük değerlendirilir.

Van Putten ve ark. (1991) hastalarını özel olarak akatizi hakkında sorguladığında, haloperidolle tedavi edilen hastaların %75'inin bir tür huzursuzluk yaşadığını bulmuşlardır.

Yan etkilerin dikkatle ele alınmasının bir başka nedeni de, bunlann hastanın daha sonraki ataklarda ilaç tedavisine karşı yaklaşımını etkilemeleridir. Van Putten (1974) AP alma konusunda isteksiz olan hastalarının %89'unun bir tür EPS yaşamış olduklannı saptamıştır. Bu hastalarda bu yan etki çoğunlukla akatizidir.

Hastalar akatiziyi irritabilite veya ajitasyon olarak algıladıklarından, tedavinin erken fazlarında kendilerini huzursuz hissedip hissetmediklerini veya sakin bir şekilde oturmakta güçlükleri olup olmadığını sormak faydalı olabilir. Bu aşamada dozaj ayarlaması, beta-bloker veya bir antikolinerjik antiparkinson ilaç önemli ölçüde fayda sağlayabilir. Bu tedavilere kötü yanıt veren ağır bir akatizi öyküsü olan hastalarda da yeni bir SDA ile daha iyi sonuç almak olasıdır.

Klinisyenler, rahatsızlık verici düzeyde EPS gelişme olasılığı yüksek hastalara profilaktik antiparkinson ilaç yazmayı düşünebilirler. Bunlar, EPS duyarlılığı öyküsü olan veya güçlü ilaçlar oldukça yüksek dozlarda kullanan hastalardır. Profilaktik antiparkinson ilaçlar, distoni eğilimi yüksek olan genç erkek1erd~ güçlü ilaçlar yazıldığında da endike olabilir. Bu hastalar da yeni ilaçlar için iyı adaylar olabilirler.

AP'lerin en faydalı özelliklerinden birisi stabilize olan hastalarda relaps önleme yetenekleridir. Araştırmalarda, incelenen popülasyona bağlı olarak degışmekle

birlikte, plaseboya geçen stabil hastaların %70'inde her yıl relaps görülürken, antipsikotik alan hastaların sadece %30'unda relapse rastlanmaktadır.

Bu çok büyük ilaç-plasebo farkı, bir psikotik epizod geçirip iyileşmiş hastalarda da antipsikotik sürdürüm tedavisini sürdürme yaklaşımını desteklemektedir. Klinisyenler genellikle uzun süre iyi ve stabil durumda olan hastalarda ilacı kesme eğilimindedir. Ancak bu hastalarda da, ilaç kesildiğinde yüksek relaps oranları görülmektedir. İlk atak hastalarındaki relaps oranları, birçok atak geçirmiş olanlarınkinden daha düşüktür. Bu, ilk ataktan sonra ne kadar süreyle sürdürüm tedavisine devam edilmesi gerektiği gibi güç bir soruyu gündeme getirmektedir. Bu soruyu yanıtlamak, ilk psikotik ataklarını geçiren hastaların genellikle topluma geri dönebildikleri ve bu nedenle bir relaps durumunda kaybedecek çok şeyleri olduğu göz önüne alındığında daha da güçleşmektedir. Çoğu ilk atak hastası için en mantıklı strateji muhtemelen, bir ataktan sonraki bir yıl boyunca ilaçlara devam edilmesi, ve ikinci yıl dozajın azaltılması veya hastanın ilaç almadan takip edilmesidir.

Sürdürüm Tedavisi Stratejileri:

Uzun süreli bir sürdürüm tedavisi planlayan klinisyenler AP'leri oral veya uzun-etkili depo bileşikler olarak verebilirler. Daha önce de belirtildiği gibi, depo ilaçlar, klinisyen dozu yan etkilere veya klinik düzelmeye göre titre edemeyeceği için, akut tedavide iyi bir seçim değildir. Ancak, bu ajanların oral tedaviye karşı iki önemli potansiyel avantajları vardır. Birincisi, depo ilaçlar hastanın oral ilaçlara uyum göstermesini gerektinneyen bir uygulama mekanizması sağlarlar. Bu, uyumsuz veya kısmen uyum gösteren hastalar için bu ajanların bir avantajıdır. İkincisi, depo ilaçların biyoyararlanımı daha yüksektir. Bu ilaçlar gastrointestinal emilim ve ilk-geçiş (first-pass) hepatik ve intestinal metabolizmadaki değişkenliğe maruz kalmadıkları için, ilaç seviyeleri daha güvenilirdir. Hem açık hem de kontrollü çalışmalar oral ve depo ilaçlar karşılaştırılmışlardır. Açık çalışmalarda depo tedaviler lehine çok büyük farklar bulunmuştur. Bu farklılık muhtemelen araştınlan popülasyonlardan kaynaklanmaktadır. Açık çalışmalada genellikle tipik klinik popülasyonlar incelenir, ve bu çalışmalarda uyumsuz denekler de yer alır. Çift-kör çalışmalar ise genellikle işbirliği içinde veya uyumlu olduklan için seçilen denekleri içereceklerdir.

Bu nedenle, çift-kör çalışmaların daha az sonuç veren çalışmalar olmaları şaşırtıcı değildir. Altı çalışmayı gözden geçirdiği bir derlemede, Davis ve ark. (1993), bunların beşinde sonuçlann depo lehine olduğunu saptamışlardır.

Ayrıca, en uzun süren karşılaştırma (Hogarty ve ark., 1979) depo tedavinin avantajlı olduğunu ortaya koymuştur.

Depo tedavisinin bu avantajları, klinisyenlerin uzun süreli kalacak hastaların önemli bir kısmında bu yolu düşünmelen gerektiğni göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri gibi hastaların sadece küçük bir kısmının depo ilaçlarla tedavi edildiği ülkelerde, uzun süreli ilaçların sadece açık bir biçimde uyumsuz veya işbirliği yapmayan hastalarla sınırlanması yönünde bir eğilim vardır. Bu eğilim, şizofreni hastalarının %60 veya daha fazlasında ilaçların reçetelendiği şekilde alındığından emin olunamayacağı tahmin edildiği için, bu ajanların gerektiğinden daha fazla kullanılmasına neden olmaktadır. Bu hastaların büyük bir bölümünde depo ajanlarla tedavi daha iyi bir sonuç sağlayabilir. Yatan hastalarda bile PO ilaçları alıp almadıklarını belirlemek oldukça güç iken, ayaktan hastalarda bu sorunun boyutu daha fazladır.

DEPO FORMLAR:

Klasik AP İlaçların Depo Formları:

Uygulama yoluna bakmaksızın etkinliğini, doku yoğunluğunu en az bir hafta koruyan antipsikotik demektir. Bu tür preparatlar antipsikotiklerin yağ asitleri ile esterleşmesi ile elde edilir. Antipsikotik ilaç alkol grubu bir asit ile tepkimeye girerek esterleşir. Bu şekilde lipofilik bir bileşik oluşur. Yağda çözünebilme özelliği artar. Bu amaçla genellikle susam yağı kullanılmaktadır. Esterleşmiş bileşik normalde farmakolojik olarak aktif değildir. Enjeksiyondan sonra doku esterazları ile hidrolize olarak aktifleşir.

Bu şekilde ana molekül tekrar oluşur. Bu işlem yineleyen uygulamalarla sürer gider. Bu şekilde de yavaş salınan yani uzun etkili bir preparat oluşur. Klasik depo preparatlarda genelolarak etkili plazma konsantrasyonu bir hafta-bir14 gün arasında sürmektedir. Bu ilaçlar özellikle tedaviye uyum sorunu olan olgularda önemli yararlar sağlarlar (Yüksel N,2003). Depo antipsikotiklerin daha çok geç diskinezi ve nöroleptik malign sendrom oluşturmaktadırlar.

Risperdal Consta:

Risperidon'un uzun etkili formu. Tamamen yeni etknoloji ile geliştirilmiş olup, ameliyatlarda kullanılan ve doku içinde eriyen polimer (polylactide-co-glycolide) sütür materyaline aktif madde emdirilerek klasik depo AP'lerin aksine suda eriyerek etki eder. İlk uıygulanmaya başladığından itibaren 4. haftada yeterli plazma konsantrasyonuna erişilir.Bu yüzden eski AP aynı dozda kullanılmaya devam ettirilmelidir.

Flufenazin (Prolixin)

Depo formunun etkisi 24-72 saattle başlar. 48-90 saatte en yüksek düzeye ulaşır. Bir fenotiyazin olmakla birlikte diğerlerinden sedatif etkilerinin azlığı ile ayrılır.Uzun etkili ilaçlardan olup, 7 karbon enontat ve biraz daha uzun etkili olan 12 karbon dekonat esteri bulunmaktadır. Dekonoat formu daha güvenilir olup klinik etkisinin oral alınan flufenazine benzer olduğu belirtilmektdir.Bu bileşiklerin serbest ve etkin olduğu kabul edilen antipsikotiklerin prekürsörleri ya da ön ilaçları olarak etki gösterdiği sanılmaktadır.Bunlar,esterin vücut yağ dokusunda ve diğer dokularda depolandığı yerlerden sekonder olarak yavaş salınması sonrası plazma ve birçok dokuda esterazların etkisiyle etkilerini gösterirler.Bu grup mg ağırlık itibariyle en fazla etkinlik gösteren fenotiyazin grubudur.

Dekonoat dozunu belirlerken 0,5-1cc gibi bir başlangıç dozu verilir. Eğer daha çok ilaç gerekiyorsa; 3-7 günde bir 0,5 cc enjeksiyon daha yapılır. 3-4 hafta sonra verilen ilaç miktarı toplanarak daha sonraki dozun belirlenmesinde kullanılır.Dekonoat formunda doz uyarlaması doz süresi içinde yapılmalıdır. Doz süresi sonunda belirtiler yenilemiyorsa süre azatılabilir. Flufenazinin tek enjeksiyondan sonraki yarılanma ömrü 7-10 gün, tekrarlanmış enjeksiyonlar sonrasında ise 14 gün kadardır. İlk uygulandığında daha önceden belirlenemeyen tepe noktalarına kısa bir sürede ulaşabileceklerinden önemli yan etkileri görülmesi halinde dozun azaltması, intervalin uzatılması yada periyodik olarak antikolinerjik verilmesi gerekir.

Düşük dozlarda trankilizan, yüksek dozlarda katatoni yapıcı etkisi olup hafif kişilik bozukluklarında, nevrotik anksiyete durumunda da olumlu sonuçlar verebilir. Şizofreninin paranoid ve hebefrenik formlarında, inhibisyon çözücü, antihalüsünatuar ve antideliran olarak da etkilidir. Flufenazin grubunun güçlü antiemetik ve antivertigo etkisinin yanında EPS'yi fazla etkilediği ve diğer fenatiyazin türevlerine göre sedatif etkisinin daha az olduğu da bilinmektedir. Enantat formu 7, dekanoat formu ise 10 karbon yan zinciri içerir.

Dekanoat tipinin etkisi 3-6 hafta sürer, enantatın etki süresi ise: 2 haftadır. Enantat formunda tek dozun ardından yarı ömrü 3.5-4 gündür. Terapötik etkisi 1-3 gün sonra ortaya çıkar. Dekanoat formunun ortalama yarı ömrü 14.3 gündür. Plazma denge düze ise 4-6 haftada oluşmaktadır. Enantat biçimi ülkemizde bulunmamaktadır. Dekanoat için önerilen doz 25-50 mg flufenazin dekanoatın 2-4 haftada bir uygulanmasıdır. Bazı hastlaı haftada 100 mg'lık bir doza gereksinim duyabilirken; bazı hastalar ise 3-6 haftada bir 5-l2.5 mg'lık bir dozla yetinebilirler (Yüksel N, 2003).

Flufenazin dekanoatın konjuge formu kan-beyin engelini geçemez. Serbest flufenazine hidrolize olduğunda kan-beyin engelini aşar. Flufenazinin aktif metaboliii bilinmemektedir. Birincilolarak karaciğerde metabolize olur; yüksek oranda feçesle, az miktarda da idrarla atılır.

Haloperidol dekanoat
Ülkemizde bulunmamaktadır. Haloperidolün ağızdan ve kas içi yolla akut ve sürdürme tedavisinde çok kullanılmış olması depo formuna da bir güven oluşturmaktadır. Oral haloperidolle sürdürme tedavisi, yineleyen psikozlarda güvenilir bir yöntemdir. Bu nedenle bu ilacın uzun etkili depo preparatının kullanıma girmesi önemli bir üstünlük sağlamaktadır.

Haloperidole iyi yanıt veren ancak sürdürme tedavisinde ilacı almayan hıstalar haloperidol dekanoat uygulaması için uygundur. Oral haloperidol dozunu dekanoat formuna çevirmek için değişik formüller önerilmiştir. Haloperidol dekanoat için 50-300 mg'lık aylık doz veya günlük oral dozun 10-l5 katının aylık olarak uygulanması önerilmektedir. Depo uygulama sırasında yan etkiler görüldüğünde her enjeksiyonda verilen ilaç dozu azaltılır veya enjeksiyonların arası açılır. Ha1operidol dekanoat, plazma doruk düzeyine 3-9 gün sonunda ulaşır. Yarı ömrü 3 haftadır. Plazma denge düzeyi 2-3 ayda sağlanır. Oral formda bu süre 7 gündür. Haloperidol dekanoat ile tedaviye başlamadan önce oral haloperidol kullanılması önerilmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalarda haloperidol dekanoat ile flufenazin dekanoat eşdeğer olarak bulunmuştur (Yüksel N,2003).

Zuklopentiksol dekanoat (Clopixol)
Bu ilaç da bir tiyoksanten türevidir. Klopentiksolun cis izomeridir. En yüksek plazma düzeyine enjeksiyondan bir hafta sonra ulaşır. 28 gün sonunda ilaç kanda saptanabilmektedir. Doz ve serum konsantrasyonu arasında bir bağlantı vardır. Klinik etkileri 2-4 hafta sürmektedir. Biyoyararlanımı % 44 kadardır. Hidroklorür formunda en yüksek plazma düzeyine 3-4 saatte ulaşır. En yüksek plazma düzeyleri asetat (aquphase) formunda 36 saatte, dekanoat formunda ise bir haftada elde edilir. Oral formunun yarı ömrü 15-25 saat kadardır. Klinik kullanımda sedatif etkisi birkaç hafta içinde azalmaktadır. Oral formdan depo formuna geçerken günlük oral dozun 8 katı depo kasiçi 2-4 haftada bir olacak şekilde verilir. Oral form 2 hafta içerisinde azaltılarak kesilmelidir (Yüksel N,2003).

Flupentiksol dekanoat
Tksanten türevidir. Yarı ömrü 8 gün kadardır. Yineleyen uygulamalarda bı süre

17 güne dek çıkmaktadır. Plazma düzeyi ile tedaviye yanıt arasında bağlantı kurulamamıştır. Duygudurumda yükselme yapıcı etkisi vardır. Flufenazine göre ekstrapiramidal yan etki olasılığı daha düşüktür (Yüksel N,2003).

DOZAJ AZALTMA STRATEJİLERİ

Tedavinin sürdürüm döneminde optimal ilaç dozajına karar vermek, hastalar genellikle klinik açıdan stabiloldukları için güç olabilir. Bu nedenle, ilaç dozu klinik yanıta göre titre edilemez. Doz çok düşükse, bu, hastada relaps oluşana kadar fark edilmeyebilir. Doz gerekenden daha yüksekse, hastada yan etkiler ortaya çıkabilir. Aynca, yüksek dozların daha yüksek bir tardif diskinezi riskiyle ilişkili olduğunu gösteren veriler de mevcuttur. Bu nedenle, antipsikotiklerin sürdürüm dozlarını azaltmak üzere çeşitli stratejiler önerilmiştir.

Birçok araştırmacı (Pietzcker ve ark., 1986; Carpenter ve ark., 1987; Jolley ve ark., 1989; Herz ve ark., 1991) hedefli veya aralıklı tedavi olarak adlandırılan bir strateji önermektedir.
1-Hedefli Tedavi: Stabil durumdaki hastalarda ilaç dozu, ilaç tümüyle kesilene kadar kademeli olarak azaltılır. Bunlar relaps belirtileri ortaya çıkana kadar çok yakından takip edilmiştir. Relapsün en erken belirtisinde dahi ilaçlara yeniden başlanır. Bu stratejinin işlemesini sağlamak için, hastalar ve aileleri psikozun erken prodromal belirtilerini saptamak üzere eğitilirler. Birçok çalışma şizofrenik hastaların çoğunda ani relaps olmadığını düşündürmektedir. Hastaların çoğunun ve ailelerinin bir relaps oluşmadan bir haftadan daha uzun birsüre öncesinden durumu farkettiklerini saptamışlardır. Belirtiler genellikle relapstan haftalarca önce ortaya çıkmaktadır.
2-Yüksek Doz AP ile Sürekli Tedavi: Ancak bu tarzın tedavinin hastalarda sürekli tedaviye göre belirgin derecede daha yüksek relaps oranlarına yol açtığını saptamıştır. ABD Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü Şizofrenide Tedavi Stratejileri (National Institute of Mental Health Treatment Strategies in Schizophrenia) çalışmasının sonuçları da (Schooler ve ark., 1997) relaps ve rehospitalizasyon oranlarının hedefli tedaviyle kabul edilemeyecek derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir.
3-Düşük Doz AP ile Sürekli Tedavi: Marder ve Hogarty çalışmalan %20 düzeyindeki dozlarla daha yüksek oranda hafif de olsa psikotik alevlenme riski bildirseler de, bu alevlenmeler nadiren rehospitalizasyon gerektirir. Bu minör alevlenmeler genellikle küçük bir doz ayarlamasıyla kontrol edilebilmektedir. Aynca, düşük doz alan hastalarda daha az yan etki ortaya çıkmaktadır ve daha az anksiyete ve depresyondan ile geç diskinezi ile ilacı terketme oranı da daha düşük olmuştur. Bu bulgular, sürdürüm nöroleptiklerinin en düşük etkili

dozunun kullanımının faydalı olacağını göstennektedir.
4-Hem Hedefli ve Hem de Düşük Dozla Tedavi: Bu stratejide, hastalar flufenazin dekanoatın düşük dozlanyla tedavi edilmişler ve prodromal belirtiler açısından monitörize edilmişlerdir. Prodromal belirtiler belirlendiğinde, atak yeterince tedavi edilene kadar oral flufenazin verilmiştir (Marder 1994). Bu strateji, hastaların 14 günde bir 5 ila 10 mg flufenazin dekanoat ile tedavi edildiği bir çalışmada test edilmiştir. Hastalar çalışmanın prodromal kriterlerini sağladıklannda, randomize olarak iki günde bir 5 mg oral flufenazin veya plasebo grubundan birine alınmışlardır. Bulgular, ilk yıl içinde aktif ilaç eklenen grupla plasebo grubu arasında fark olmadığını göstermektedir. Ancak, ikinci yıl içinde, aktif ilaç alan hastalar anlamlı oranda daha az bir süre alevlenme süreci yaşamışlardır.

PRODROMAL BELİRTİLERİN İDARESİ

1. Etkin bir psikososyal terapi gören hastalar daha düşük dozda antipsikotik ilaçlarla yetinebilirler. Uygun ilaç tedavisi alan hastalar, ilaç almayan veya doğru şekilde ilaç kullanmayan hastalardan daha zorlayıcı ve uyarıcı psikososyal terapi biçimlerini tolere edebilirler.
2. Psikososyal terapi gören hastalar yazılan ilaçlara daha fazla uyunç gösterebilirler.
3. Kombine tedavilerde ilaçların etkileri herbiri diğerinin etkinliğini arttıracağından ikisinin toplam etkisinden daha fazla olacaktır.
4. İlaçlar ve psikososyal tedaviler farklı alanları etkileyebilirler (örneğın, ilaçlar pozitif belirtilerı veya relaps oranlarını etkilerken, psikososyal terapiler sosyal ve mesleki becerileri etkileyebilirler.

Kronik şizofrenili bireylerde en etkin uzun süreli tedaviler farmakoterapi ve psikososyal tedaviler entegre edilmesi ilgili bölümde detaylı olarak anlatılmıştır.

Kaynaklar:

1. Ceylan ,M.Emin :Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 1.Çilt şizofreni, Dopamin Hipotezi, Bölüm II.C.S:114-141.Şizofreninin Farmakoterapisi Preklinik çalışmalar,Bölüm IV-A.S:495-561, 1993
2. Herz ve Ark.:Arch Gen-Psychiatry,48-s.333-339,1991.
3. Hollister.Leo E:Clinical Pharmacology of psychotherapeutic drugs, Antipsychotic ch:5,p:131,1978.
4. Kane,J.M:Treatment programme and long term outcome in chronic schizophrenia;Acta Psychiatrica Scand. 82,p:151-157,1990.
5. Kaplan I,Sadock J:Comprehensive textbook of psychiatry,20000.

6. Kayaalp,Oğuz:Tıbbi Farmakoloji,Dopaminerjik reseptörler 59.Konu.s:1585-1593. Antipsikotik Ilaçlar 67. konu.s:1845-1851,1990.
7. Meltzer,Hy;Psychopharmacology,Drug treatment of acute schizophrenia ch:112.p:1095. New Neuroleptics and Experimental Antipsychotics in sch. ch:116 p:135,1989.
8. Özkan,Tuncer:Psikiyatride Biyolojik Tedavi.Antipsikotikler s:18-33,58-64,1989.
9. Schatzberg,Alan F;Cole,Jonathan O:Manual of Clinical psychopharmacology:Çeviri Editörü:Prof.Dr.Refet Saygılı.Pratik Klinik Psikofarmakoloji.Antipsikotikler Bölüm IV s:45-58,1988.
10. TuğlularI:Psikiyatride Ilaç Kullanımı,Antipsikotikler s:57,73-96,1991.
11. Yüksel N, Psikofarmakoloji, Ankara, 2003, Çizgi Tıp Yayınevi.
12. Ceylan ME, Erdiş F, Antipsikotikler,Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1996;6:9-26
13. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry. 1988 May;145(5):578-83.
14. Baldessarini, R.J., Coben, B.M., Teicher, M.H. (1988) Significance of neuroleptic dose and plasma level in the phannacological treatment of psychoses. Arch Gen Psychiatry, 45, 79-90.
15. Braude, W.M., Bames, T.R. and Gore, S.M. (1983) Clinical characteristics of akathisia. A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions Brit J Psychiatry, 143, 139-50.
16. Bondolfi, G., Bauman, P., Patris, M. et al. (1998) Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind studyo Am J Psychiatry, 155,499-504.
17. Carpenter, W. T., Heinrichs, D. W. and Hanlon, T.E. (1987) A comparative trial of phannacologıc strategies in schizophrenia. Am J Psychiatry 144, 1466-70.
18. Davis, J.M. (1975) Overview: mainteDance therapy in psychıatry. I. Schızophrema. Am J Psychıatry, 132,1237-45
19. Davis, J.M., Janicak, P.G., Singla, A. and Shanna, R.P. (1993) Maintenance antipsychotic medication. T.R.E. Bames (ed.) Antipsychotic drugs and their side effects. New York: Academıc Press, 182-203.
20. Falloon, I.R. and Libennan, R.P. (1983) Interactions between drug and psychosocıal therapy in schizophrenia. Schizophr Bull, 9(4), 543-54.
21. Goldstein, M.J., Rodnick, E.H., Evans, J.R. et al. (1978) Drug and family therapy in the after care of acute schizophrenics/ Arch Gen Psychiatry, 35,1169-77.
22. Herz, M.I., Glazer, W.M., Mostert, M.A. eta!. Intermittent vs mainatanence medication in schizophrenia: two-year results. Arch Gen Psychiatry, 48,333-9.
23. Herz, M.I. and Lamberti, J.S. (1995) Prodromal symptoms and relapse prevention in schizophrema.

Bölüm 36

YENİ ANTİPSİKOTİKLER

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

I- SEROTONİN-DOPAMİN ANTAGONİSTLERİ= İKİNCİ KUŞAK ANTİPSİKOTİKLER

1 . KLOZAPİN

Klozapinin etkin antipsikotik bir ilaç olduğu şeklindeki yayınlar ilk kez 1960'ların ortasında Avusturyalı ve Alman klinisyenler tarafından yayımlanmıştır. O dönemde EPS'nin antipsikotik etki için gerekli olduğuna inanıldığından ve klozapinin etkin antipsikotik etkisine rağmen EPS göstermemesi, bazı klinisyenlerin klozapinin gerçek bir "antipsikotik" olup olmadığını sorgulamasına yol açmıştır. 1974'de Avrupada klozapinin popularitesi giderek artarken, 1975'de Finlandiyada 8 hastanın klozapine bağlı agranülositoz nedeniyle ölmesi birçok ülkede klozapinin rutin kullanımının ortadan kalkmasına neden olmuştur.Bununla beraber klozapinin kullanımı bazı ülkelerde devam ederken 1980'li yıllarda belirli hastalarda (tipik antipsikotiklerle tedaviye dirençli ya da tedaviyi tolere edemeyen) kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Klozapin ABD'de ise, U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1989 yılında tipik antipsikotiklerle tedaviye dirençli ya da tedaviyi tolere edemeyen şizofrenik hastalarda kullanım amacıyla onaylanmış ve klinik kullanımı yasallaştırılmıştır. Başlangıçta Sandoz tarafında (Leponex) adıyla üretilen ilaç, Sandoz ve CİBA şirketlerinin Novatris adı altında birleşmeleri sonucu halen aynı adla Novatris tarfından üretilip pazarlanmaktadır.

Orijinal atipik antipsikotik klozapin (tioridazin ve sülpirid ile birlikte), D_2 reseptörleri üzerinde çok fazla inhibisyona yol açmadığı için sıçanlarda katalepsiye neden olma olasılığı bugün bile en düşük olan bileşiktir. Klozapin D_1, D_3, D_4 ve $5HT_2$ reseptör ailelerine karşı geniş spektrumlu afinite gösterir. Klozapinin özellikle D_4 reseptörüne ve muskarinik, histaminerjik ve alfa reseptörlerine karşı yüksek afinitesi vardır. Klozapin $5HT_2$ blokajı yoluyla güçlü nörofizyolojik etkilerde bulunur. Yan etki profiline bakıldığında EPS'lere (ender olarak görülen miyoklonus dışında) hiç yol açmadığı, bunun dışında kilo alımı, taşikardi, sedasyon, sialore ve epileptik nöbet eşiğinde azalmaya yol açabildiği görülmektedir. Hematolojik toksisiteye yol açtığı için, yalnızca dirençli ya da tedaviyi tolere edemeyen olgularda kesin hematolojik gözlem altında kullanılmalıdır.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

FARMAKOKİNETİĞİ

Heterosiklik yapıda olan klozapin, 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo1,4-diazepindir (4). Klozapin GIS'den hızla emilir. Doruk plazma seviyesine 1 ila 4 saat içinde (ort. 2 saat) ulaşır.Tamamen metabolize edilir. Yarılanma ömrü 10 ila 16 saatdir (ort. 12 saat). Kandaki denge durumu (steady state)'na (1 hafta) 3 ila 4 günde ulaşır (18-22).

Belli başlı iki metaboliti N-desmetil ve N-oksid metabolitleri, asıl maddeye nazaran minimal farmakolojik aktiviteye ve kısa yarılanma ömrüne sahiptir.Metabolitler daha fazla idrarla olmak üzere, hem idrarla hemde dışkıyla atılırlar (18-22,64).

FARMAKODİNAMİĞİ

Araştırmalar klozapinin, düşük D_2 reseptör antagonistik etkisi (D_2'ye göre muskarinik blokaj 20-50 kez, serotonin blokajı 10 kez potent), D_1, serotonin tip 2 (5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C}) ve noradrenerjik alfa reseptörlerine (özellikle alfa 1) yüksek antagonistik etkisi, muskarinik ve histamin tip 1 (H_1) reseptörlere antagonistik etkisi, ve D_3 ve D_4 reseptörlerinede yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir. Klozapin mezolimbik dopaminerjik nöronlara seçici etkili iken; nigrostriatal dopaminerjik nöronlara çok az etki eder (64).

Klozapinin etkinliği konusundaki hipotezler şu şekildedir:
1) Klozapinin reseptörler üzerine etkinliğinin farklılığı ve çokluğu etkinliğini sağlar.
2) Karışık serotonin ve dopamin aktivitesi önemlidir.
3) Klozapinin D_4 reseptörlerine afinitesinin yüksek olması.

Özellikle non-D_2 reseptörlerinin antipsikotikler için en etkin hedef olabileceğini düşündürerek D_3 ve D_4 antagonist ilaç araştırmalarına yol açmıştır. Bu hipotezler hayvan modellerindeki deneysel gözlemlerde klozapinin bazal ganglionu (nigrostriatal nöronlar) koruyan dopamin reseptörlerinden daha çok limbik sistemi (mezolimbik nöronlar) koruyan dopamin reseptörlerine potent etkili olmasını açıklıyabilir (26,31,64).

ENDİKASYONLARI

Klozapin'in kullanımına, hayatı tehdit eden ciddi yan etkiler (başta agranülositoz ve epileptik nöbet gibi) ortaya çıkarması nedeniyle günümüzde ABD'de FDA tarafından başlıca aşağıdaki endikasyonlar için izin verilmiştir:
1- Tedaviye dirençli şizofrenik hastalar,

2- Tipik D_2 reseptör bloke eden antipsikotik ilaçların neden olduğu, başedilemeyen, aşırı EPS gelişen psikotik hastalar,
3- Tardif diskinezi'li olgular.

Shopsin ve ark. (34) bir çalışmalarında, istekleri-dışı hastaneye yatırılan ve akut semptom alevlenmesi gösteren kronik şizofreniklerin tedavisinde, klozapini, klorpromazinle kıyaslamışlardır. Sonuçlar klozapinle tedavi olan hastalarda, psikotik semptomlarda belirgin olarak daha fazla gerileme (%60'a %25), daha fazla klinik düzelme oranı (%90-100'e %75), ve daha fazla klinik salah hali değerlendirilme oranı (%70'e %25) göstermiştir. Baldessarini ve Frankenberg (12), klozapini tipik antipsikotiklerle karşılaştıran 14 çift kör çalışmayı gözden geçirmişler, klozapin alan deneklerde %9 daha fazla semptomlarda düzelme varken, bu hastaların ortalama klinik oranlarının tipik antipsikotik alanlara göre %13 daha fazla düzelme gösterdiğini bildirmişlerdir.Her ne kadar farklılıkların hiçbiri istatiksel olarak anlamlı olmasa da, bu oranlar, klasik=tipik antipsikotik alan hastaların oranlarından daha yüksekti. Diğer gözden geçirmelerde klozapinin avantajlarının, klozapin dozunun 300 mg/gün'ün üzerinde olduğu zaman belirgin olduğu belirtilmiştir (31). Araştırmacılar arasındaki ortak fikir, klozapinin en azından klasik=tipik antipsikotikler kadar etkili olduğu şeklindedir.

Klozapinle klinik tecrübeler, şizofrenik hastaların belli bir bölümünde tedavilerinin tipik antipsikotiklerden klozapine geçilmesiyle düzelme gözlendiği şeklindedir. Kane ve ark. (8), çok merkezli bir çalışmalarında, tedaviye dirençli hastaları, çalışma öncesi 3 değişik tipik antipsikotiğe cevap vermemesi ve çalışma başındaki 6 haftalık haloperidol tedavisine cevap vermemesi olarak tanımlamışlardır. Araştırmalar sonucunda, semptomlarda ve global klinik oranlarda klozapinle 6 hafta tedavi görenlerde %30 düzelme, klorpromazinle tedavi olanlarda ise %4 düzelme gelişmiştir.

Breier ve ark., tipik antipsikotiklerle tedavi gördükten sonra devam eden pozitif veya negatif semptomları olan ve 6 hafta flufenazin tedavisi sonrası rezüdüel semptomları olan ayaktan takip edilen hastaları izlemişlerdir. Hastalar 1 yıl süreyle klozapinle tedavi edilmişler ve sonuçlar klozapin tedavisi öncesi, yani 1 yıl öncesi durumla karşılaştırılmıştır. Klozapin tedavisi sonrası hastalarda belirgin olarak çok daha az semptom relapsı (%20'ye %86) görülmüş ve çok daha az hastane yatış (%8e %38) saptanmıştır (13). Klozapini ve flufenazini çaprazlama kıyaslamada Pickar ve ark. 2 değişik antipsikotiğe cevap vermeyen veya belirgin EPS gözlenen hastaları değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, klozapin hastaların %38'inde pozitif ve negatif semptomları azaltmakta daha etkiliyken, flufenazinin sadece %5 hastada daha etkili olduğu gözlenmiştir (33,64).

Tipik hastane ortamında klozapin etkinliği tedaviye dirençli 202 şizofreni hastayı içeren randomize çalışmayla değerlendirilmiştir. Altı haftalık klinik kullanım sonunda düzelme göstermiş olarak değerlendirilen hasta oranı %30'ken, 12. haftanın (%29) ve 1 yılın (%33) sonunda oranlar benzerdi (64).

Klozapin ayrıca, spesifik olarak özellikle EPS ve tardiv diskinezi olmak üzere yan etkileri nedeniyle geleneksel antipsikotikleri tolere edemeyen hastaların tedavilerinde incelenmiştir. Bu populasyonu içeren, Claghorn ve ark. tarafından yapılan, 8 haftalık kontrollü çalışmanın sonunda pozitif ve negatif semptomlarda, klorpromazinle tedavi gören hastaların %15'i düzelme gösterirken, klozapinle tedavi gören hastaların %23'ü düzelme gösterdiler. Klorpromazinle tedavi gören hastaların %58'i EPS yan etki göstermeleri nedeniyle çalışma dışı kalırken bu oran klozapinle tedavi gören hastalarda %11'di (32,64).

Tedavinin idame döneminde klozapinin etkinliğine ilişkin veriler vardır: Meltzer ve ark. daha önceden en az 3 farklı geleneksel antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen hastalarla çalışmışlardır.Tedavi sonrası 1 yıl içinde tekrar hastaneye yatma oranı (%83), klozapin tedavisine başlamadan önceki 1 yıla göre düşüktü (30). Miller ve ark. 2.5 yıl süreyle klozapinle tedavi gören hastaların hastaneye yatış sayısı ve süresini klozapin tedavisi öncesi aynı zaman süresine göre anlamlı olarak daha düşük buldular (113). Brier ve ark.da tedavi öncesi ve sonrası bir yılı karşılaştırdıklarında klozapinle tedavi gören hastaların anlamlı olarak az sayıda relaps (ortalama 0.4e 2.0) ve hastaneye yatış (ortalama 0.4 e 1.3) gözlendiğini göstermişlerdir (13).Tüm bu çalışmalarda yer alan hastalar daha önceki tedavilere cevap vermedikleri için klozapinle tedavi gören hastaları kapsamaktaydı (64).

Tümüne birden bakarsak bu çalışmalar stabilize hastalarda klozapinin relapsı önlediğine ait bazı ipuçları sağlamaktadır. Dahası tüm çalışmalar tedaviye dirençli kronik hastalarda klozapinle kronik tedavinin bir kısım hastada kişiler arası ilişkilerde, sosyal ve mesleki işlevlerinde gelişme gösterdiğini bulmuştur. Bu da hastaların hastaneye yatış sıklığı ve süresinin azalmasına, eğitimlerine ve işlerine devam edebilmelerini sağlamaktadır. Her ne kadar bu çalışmalar yüreklendirici olsa da sadece tedaviye devam eden klozapine cevap verenleri kapsadıklarından ve başka tedaviler klozapinle karşılaştırılmadığından sınırlıdırlar (64).

Klozapin tedavisi klasik=tipik antipsikotiklerde olduğu gibi tardiv diskinezinin anormal hareketlerini suprese eder, farklı olarak klozapin hareket bozukluklarını tedavi edebilir.Kısmen tardiv distoni tedavisinde de etkindir (21,26,64).

Bunların dışında, klozapinin tek başına veya diğer psikotroplarla birlikte kullanımının şizoafektif bozuklukta, ağır bipolar I bozuklukta (manik ya da depresif), şizofreni nin erken dönemlerinde (ilk veya ikinci epizod), borderline kişilik bozukluğunda ve Parkinson hastalığında görülen psikozlarda kullanımından söz etmektedir (10,15,27,64).

YAN ETKİLER

Klozapinle, sedasyon, hipersalivasyon, taşikar, çok sıktır ve özellikle tedavinin başlangıç döneminde hastaların çoğunda gözlenir (13). Agranülositoz idiosenkratik yan etkilerden olup doza bağlı gelişmez. Klozapin, kullanan hastaların yaklaşık %1-2'sinde agranülositoz'a neden olmaktadır.

Klozapin akut distoni yapmaz. Parkinsonizm (%5'den düşük), tavşan sendromu ve akinezi ihtimali düşüktür. Akatizi yapabileceği hakkında yazılar vardır (111). Tardiv diskinezi ihtimali diğer antipsikotiklere göre çok düşüktür. D_2 reseptörlerine etkisi düşük olduğundan prolaktin sekresyonunu etkilemez ve galaktoreye neden olmaz (20).

Tablo 1: Klozapinin yan etkileri

Yan Etki	%
Uykululuk ve sedasyon	39
Hipersalivasyon	31
Taşikardi	25
Sersemlik hissi	19
Konstipasyon	14
Bulantı ve kusma	11
Hipotansiyon	9
Terleme	6
Ağız kuruluğu Üriner prob. Tremor Görme boz. Ateş Hipertansiyon Kilo alımı	6 6 6 5 5 4 4
Nöbet Akatizi Rijidite Agranülositosis NMS Priapizm	3 3 3 1 1

Klozapinle bildirilen yan etkiler:

A- Agranülositoz:
Agranülositoz, granülosit sayısının 500/mm^3'den az olması şeklinde tanımlanmaktadır. Beyaz kan hücrelerinde, özellikle polimorfonüklear lökositlerde sayıca azalma (eritrosit ve trombosit sayısı etkilenmez) ortaya çıkar.

Klozapin kullanımıyla agranülositosis görülme oranı yaklaşık %1-2'dir. Bu oran standart antipsikotiklere (%0.04-0.5) göre yüksektir. Eski çalışmalarda agranülositoz gelişen hastaların 1/3'ünün öldüğü bildirilmektedir. Haftalık kan takibiyle hematolojik problemler farkına varılarak klozapin kullanımına son verme, olay geri dönüşümlü olduğundan ölüm riskinden korumaktadır (20). Agranülositoz genellikle tedavinin ilk 6 ayında gelişir ,ancak bundan çok sonra da gelişebilir. Yaşlılarda ve kadınlarda agranülositoz gelişme riski daha yüksektir. Muhtemelen tanımlanamamış genetik faktörlerde bazı hastaları riske sokmaktadır. Agranülositoz geliştiği zaman hastalar sepsis gibi ikincil komplikasyonlar için yoğun tedavi görmelidir. Agranülositoz dışında kan tablosunda, selim lökositoz (%0.6), lökopeni (%3), eosinofili (%1) ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı gözlenebilir (64,110).

B- Epileptik nöbet:
Klozapin kullanımında epileptik nöbet riski dozla bağlantılıdır. Günde 600mg/g üzeri klozapin kullananların %5'inde, 300-600mg/g arası kullananların %3-4'ünde, 300mg/g'dan az kullananların %1-2'sinde nöbet gözlenmektedir. Bu oranlar standart antipsikotiklerde gözlenen orandan çok yüksektir. Epileptik nöbet riski ayrıca dozun hızla yükseltilmesiyle de ilgilidir. Eğer nöbet oluşmuşsa klozapin geçici olarak kesilir ya da azaltılır. Fenobarbital (Luminal) ya da valproat başlanır. Antiepileptiklerin terapötik kan seviyesi sağlandıktan sonra, klozapin daha önceki dozun %50'siyle başlanarak aşamalı olarak daha önceki seviyeye yükseltilir. Karbamazepinle agranülositoz gelişebileceğinden antiepileptik olarak kullanılmamalıdır. Diğer antiepileptiklerin kan seviyeleri de klozapinle muhtemel farmakokinetik etkileşimleri nedeniyle dikkatle izlenmelidir (8,64,112).

C- Kardiyovasküler etki:
Klozapin tedavisi sırasında taşikardi ve ortostatik hipotansiyon sıklıkla gözlenebilir. Bu durumlar terdrici doz artırılmasıyla hafifletilebilir.Taşikardi vagal inhibisyona bağlıdır ve atenolol gibi periferik etkili beta-adrenerjik antagonistlerle tedavi edilebilir (klozapinin hipotansif etkisini arttırabilir).

Klozapinin hipotansif etkisi senkop'a neden olacak kadar şiddetli olabilir. Bu özellikle başlangıç dozu 75mg/g'ü geçildiğinde gözlenir. Düşük dozla (25mg/g) başlanıp aşamalı yükseltmek hipotansif etkiye tolerans geliştirebilir. Çoraplar, sodyum alımı, fluorokortizon kullanılabilir. EKG'de spesifik olmayan ST-T dalgası değişiklikleri, T dalgası düzleşmesi ya da ters dönmesi gözlenebilir. Bunların genellikle klinik önemi yoktur (64,114).

D- Diğer:
Sedasyon en sık tedavinin başlangıcında gözlenir. Klozapin dozunun çoğunu gece verme ile gün içindeki sedasyon etki azaltılabilir. Kafein kullanımı da faydalı olabilir. Siyalore gece en şiddetlidir.Tedavide antikolinerjikler, klozapinin antikolinerjik etkisini potansiyalize edebileceklerinden kullanılmazlar. Klonidin (Catapres) (0.1mg/hafta) ya da düşük doz amitriptilin yatmadan evvel kullanılabilir. Hafif ateş özellikle ilk aylarda gelişebilir. Hafif ateş genellikle NMS, sepsis ya da antikolinerjik etkiyle ilişkisizdir. Ancak yine de incelemeler yapılarak bunlar ekarte edilmelidir. Yaşlı hastalar ve belirgin antikolinerjik etkileri olan diğer ilaçlarla birlikte klozapin kullanan hastalarda nadiren antikolinerjik deliryum gözlenebilir. Bazı hastalarda antikolinerjik ajanlarla tedavi edilebilen, gece ya da gündüz gelişen idrar enkontinansı gözlenebilir (64,108-114).

RİSKLİ DURUMLAR

Hamile kadınlarda kullanımı hakkında yeterince bilgi yoktur.Süte geçer; dolayısıyla emziren anneler kullanmamalıdır. Lökosit sayısı 3500'ün altında olan hastalarda, kemik ilği bozukluğu hikayesi olan hastalarda, klozapine bağlı agranülositoz hikayesi olan hastalarda kullanılmaz. Kalp hastalığı olan hastalarda çeşitli kardiyovasküler değişikliklere neden olduğu için dikkatle kullanılmalıdır. Epileptik hastalar, ciddi kafa travması hikayesi olan hastalarda klozapin alırken nöbet geçirme riski yüksektir (64).

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Klozapin, karbamazepin, propiltiyourasil, sülfonamidler, kaptopril gibi agranülositoz'a ve kemik iliği süpresyonuna neden olan ilaçlarla kullanılmamalıdır. SSS depresanları, alkol veya trisiklik ilaçlar klozapinle kullanıldığında nöbet, sedasyon ve kardiyak etki riskini arttırır.

Buproprion epilepsi riskini arttırdığı için birlikte kullanılmamalıdır. Karaciğer P450 (CYP 1A2 ve CYP 3A3/4) mikrosomal sistemden metabolize edilir. CYP

1A2 sisteminden metabolize edilen trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, klomipramin, imipramin), propranolol, kafein, teofilin, parasetamol ve R-warfarin ve CYP 3A3/4 sisteminden metabolize edilen analjezikler, (asetamiofen, kodein, dekstrometorfan), antiaritmikler, antikonvulsanlar (karbamazepin,etosüksimid), antidepresanlar (amitriptilin, klomipramin, imipramin, nefazodon, sertralin, O-desmetilvenlafaksin), antiöstrojenler (tamoksifen, vb), antihistaminikler (astemizol, loratidin, terfenadin), antipsikotikler, benzodiazepinler, kalsiyum kanal blokerleri, immünosüpresanlar, lokal anastezikler, makrolid grubu antibiyotikler, stereoidler, sisaprid, dapson, lovastatin, benzfetamin ve valproik asid klozapinin plazma düzeyini yükseltebilirler. Benzodiazepinlerle kullanımında ortostatik hipotansiyon ve senkop ihtimali artabilir. Birlikte kullanımla solunum depresyonu yaptıkları hakkında nadir vaka yayınları vardır. Lityumla kullanımda nöbet, konfüzyon ve hareket bozuklukları riski artmaktadır. Birkaç olgu bildiriminde NMS geçirmiş hastalarda birlikte kullanılmamaları önerilmektedir (18-22,64).

Tedavi öncesi değerlendirme

Hastanın epilepsi, kan hastalıkları, KVS hastalıkları, karaciğer (KC) ve böbrek hastalıkları yönünden öyküsü alınmalıdır. KC ve böbrek hastalalıkları düşük doz başlamayı gerektirmektedir. Laboratuar tetkikleri olarak, EKG, tam kan sayımı, KC ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Başlangıç beyaz kan hücre sayısı 3500/mm^3 altındaysa veya hastada myeloproliferatif bozukluk veya klozapine bağlı agranülositoz ya da granülositopeni öyküsü varsa klozapin başlanmamalıdır. Hasta ve ailesi tedaviye başlanmadan önce klozapin tedavisinin risk ve faydaları hakkında bilgilendirilmelidir (20,64).

Titrasyon ve dozaj

Yirmi beş mg ve 100mg'lık tabletleri olan klozapinin 1mg'ı, 1.5-2mg klorpromazine eş değerdir. Başlangıç dozu 25mg gündür (konservatif başlangıç dozu 12.5 mg). Doz aşamalı olarak günde 25-50mg'dan daha fazla olmamak koşuluyla (25mg 2-3 günde bir) aşamalı olarak arttırılarak 2-3 bölünmüş doz şeklinde 2 hafta içinde hedef doza ulaşılır. Daha sonraki doz arttırmaları 100mg'dan fazla ve 1 ya da 2 haftadan daha kısa sürede yapılmamalıdır (20,64). Basamaklı yükseltme hipotansiyon, taşikardi, senkop ve sedasyon gibi muhtemel yan etkilere tolerans gelişebilmesi için gereklidir.

Genellikle etkin tedavi aralığı 400-500mg/g'ün, ancak 600mg/g da kullanılabilir. Fleischhacker 16 kontrollü çalışmayı gözden geçirmiş ve Avrupa çalışmalarında ortalama dozu 283.7mg/g, Amerikadaki çalışmalarda ise

444mg/g olarak bulmuştur (12). Dikkat edilerek en çok 900mg/gün doza kadar çıkılabilir. Klinik etkinlik veya yan etkiyle plazma seviyesi arasındaki ilişki halen belirsizdir (38). 200-400 ng/ml. kan seviyesi sağlanması önerilmiştir (20,64).100 ng/ml. kan seviyesi altında düşük, 500 ng/ml.'ün kan seviyesi üstünde yüksek olarak kabul edilir. Bir çalışma ise 500 ng/ml. kan seviyesi üstünün tedavide iyileşme sağladığını göstermektedir.

Her ne kadar klozapine cevap verenlerin çoğu (%30) ilk 6 hafta süresinde klinik düzelme gösterirken, diğerleri daha yavaş cevap verirler. Diğer hazırlık çalışmaları, ilk birkaç ayda klozapine cevap vermeyen hastaların %15-30'unda klozapin tedavisine devam edildiği takdirde 6 ayla 2 yıl arasında belirgin düzelme ortaya çıktığını göstermektedir. Klozapinin kullanım süresi açısından bir konsensus henüz oluşmamıştır. Bazıları en az 6 aylık ya da 1 yıllık bir süre önerirken diğerleri 2-6 aylık süreyi geçirmemeyi önermektedir. 12 haftalık klozapin kullanımı hastanın bu tedaviye cevap verip vermediğini değerlendirmek için uygun görünmektedir. Bununla beraber görünen odur ki, hastaların yaklaşık üçte biri, doz ve tedavi süresinden bağımsız olarak klozapin tedavisinden fayda görmemektedir (20,64).

Klozapine başlamadan önce hastanın kullandığı ilaçlardan "temizlenmesi (=washout)" için 1 hafta ilaç kullanmadığı bir süre geçmesi önerilmektedir. Ancak eğer gerekli ise klozapin etkisini gösterene kadar düşük doz yüksek etkili ajanlar kullanılabilir. Daha sonra hasta klinik düzelme gösterdiğinde D_2 reseptör bloke eden ilaçlar azaltılarak kesilir.

Eğer hasta klozapin'i 36 saatten fazla kullanmadıysa 12.5-25mg/g şeklinde başlanarak bir önceki doza ulaşılır. Klozapin kesilmeye karar verilmişse diaforez, yüz kızarması, diyare ve hiperaktivite gibi kolinerjik rebound semptomlarından korunmak için aşamalı azaltılmalıdır (20,64).

İzleme

Agranülositoz gelişimini takip amacıyla ilk 18 ay boyunca haftalık, bunu takip eden sonraki 8 ay boyunca (26. aya kadar) 15 günde bir ve sonraki dönemde de tüm tedavi boyunca aylık lökosit (granülosit) sayımı yapılmalı, eğer lökosit sayısında önemli düşme varsa ya da lökosit sayısı 3000-3500mm^3 arasına düşmüşse ve granülosit sayısı 1500mm^3'ün üstünde ise kan sayımı tekrarlanmalıdır.

-Lökosit sayısı 2000-3000mm^3 arasına, granülosit sayısı 1000-1500mm^3 arasına düşerse ilaç kesilmeli enfeksiyon belirtilerine bakılmalı ve lökosit sayısı bu

değerlerin üzerine çıktığında ilaca tekrar başlanabilir.

-Lökosit sayısı 2000/mm^3'den azsa ya da granülosit sayısı 1000/mm^3'den azsa klozapin kesilmeli, hematolojik konsültasyon istenmeli ve kemik iliği örneği alınmalıdır. Bu hastalarda tekrar ilaca başlanmamalıdır (20,64).

Parkinson Hastalığı Seyrinde Görülen Psikozun Tedavisinde Klozapin: Klozapin ilk atipik antipsikotik ilaçtı. Şizofreninin farmakolojisinin kavranmasında bir devrim yarattı, çünkü tipik nöroleptiklerden daha iyi bir psikiyatrik yanıt oluşturdu, insanlarda veya hayvanlarda ekstrapiramidal yan etkilere yol açmadı ve serum prolaktin seviyelerini yükseltmedi. Şizofreni de hem pozitif hem de negatif semptomları iyileştirdi (örneğin anhedoni, mutizm, geri çekilme, düşünce içeriğinin kaybolması), oysa tipik nöroleptikler standart dozlarda negatif semptomlar üzerinde çok az fayda oluşturdu.

Klozapinin parkinson hastalarında ilaca bağlı psikozun tedavisindeki ilk raporu 1985 yılında yayınlandı. Bu makale klozapin ile tedavi edilen dört hastayı ve artık bulunmayan başka bir atipik antipsikotik olan fluperlapin'le tedavi edilen dört hastayı açıklıyordu. O günden sonra, parkinson'da ve aynı zamanda diğer akinetik rijid semptomlarda klozapin ile yaşanan deneyimleri aktaran çok sayıda rapor yayınlandı. Makaleler izole vaka raporları ve retrospektif ve prospektif çalışmalar biçiminde yayınlandı. Biri dışında bütün çalışmalarda sonuçlar oldukça olumluydu. Klozapin parkinonizmi kötüleştirmeden psikozu düzeltti. Vurgulamaya değer dört nokta şunlardır:

(1) gereken klozapin dozları genellikle düşüktü, günde 6.25 ile 50 mg arasındaydı, buna karşılık klozapinin şizofreni de kullanılan dozu günde 300-900 mg idi; (2) klozapinin parkinsonizmi anlamlı bir ölçüde şiddetlendirmediği görünüyordu; (3) klozapin tremoru iyileştirdi ve (4) psikoz bir kez kontrol altına alındıktan sonra, anti- parkinson ilaçlar artırılabilmekteydi. Klozapin kullanarak elde edilen iyileşme oranı %85 gibi çarpıcı bir orandı ve iyileşmelerin büyük çoğunluğu tedaviye başlandığı gün veya başladıktan birkaç gün sonra oluştu. Negatif olan tek rapor çift-kör, plasebo kontrollü ilk çalışmaydı, bu çalışmada başlangıç dozu 25 mg/gün idi ve günlük 25 mg'lık artışlar yapılıyordu. Hastalar başlangıçtaki dozu tolere edemedikleri gibi dozdaki hızlı artışı da tolere edemediler ve çalışma yalnızca altı kişinin alındığı bir aşamada durduruldu (20,64).

Yapılan ilk iki çok merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışma (PSYCLOPS) parkison hastalığı olan hastalarda ilaca bağlı psikozun tedavisinde düşük doz

klozapin kullanımını değerlendirdi ve motor fonksiyonda bir azalma olmaksızın, psikoz ve tremorda klozapinin faydalı olduğu sonucunu açıkladı. Bu çalışmada 30 kişi klozapin, diğer 30 kişi ise plasebo tedavisi aldı. Katılımcılarda, çalışmaya katılmadan önce en az 4 hafta süreyle psikoz olması gerekiyordu. Anti-Parkinson ilaçlar çalışma öncesi 1 hafta süreyle ve çalışmada 4 hafta süreyle sabit tutuldu. Klozapin 6.25 mg'lık dozla başlandı ve gerektiğinde doz, daha önceden ayarlanmış bir doz şeması ile günde maksimum 50 mg'a kadar yükseltildi. Bütün çalışma ilaçları gece verildi. Doz çalışmanın son haftasında sabit tutuldu. Psikoz şu ölçeklerle değerlendirildi: (1) yedi puanlı Klinik Global İzlenim Skalası (CGI; 1=normal; 7=bugüne dek görülen en ciddi psikotik hastalar arasında); (2) Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Skalası (BPRS), şizofreni ilaç çalışmalarında kullanılan standart bir araç; (3) parkinson'nun etkisiyle kafa karıştırdığı varsayılan dört maddeyi kaldıran, BPRS'nin değiştirilmiş bir formu ve (4) Pozitif Semptomların Değerlendirme Anketi (SAPS=Survey Assessment of Positive Symptoms), şizofreni nin halüsinasyonlar, düşüncelerin yayılması ve ajitasyon gibi pozitif semptomlarını (negatife karşılık) ölçen bir soru formu. Birleştirilmiş Parkinson Değerlendirme Skalasının (UPDRS=Unified Parkinson Rating Scale) motor skalası parkinsonizmi ölçtü. Mini Mental Durum Ölçeği de kullanıldı. Klozapin günlük ortalama 27 mg dozda, psikiyatrik fonksiyonu klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düzeltti. Bir kişide lökosit sayısında azalma oldu ve ilacın kesilmesiyle hemen düzeldi. Başka iki hasta da klozapin tedavisini, sedasyon ve tedaviyle ilişkisi olmayan muhtemel bir miyokard infarktüsü (MI) nedeniyle bıraktı. Üç kişi plasebo tedavisi alırken tedaviyi bıraktı, ikisi psikiyatrik sebeplerle ve biri de pnömoni sebebiyle. Bu çalışmadan elde edilen sonuç, düşük doz klozapinin parkinsonizmi kötüleştirmeyen etkili bir antipsikotik olduğuydu. Son dönemde Fransız Klozapin Parkinson Çalışma Grubu tarafından yapılan ikinci bir çift-kör, plasebo-kontrollü çalışma da benzer bulgular ortaya koydu. Altmış hasta klozapin (32 hasta) veya plasebo (28 hasta) almak üzere 4 haftalık, çok merkezli, çift-kör bir çalışmaya randomize edildi ve doz 6.25 mg'la başlatılarak günde 50 mg'lık tavan değerine dek yükseltildi. Antişizofreni ilaçlar değiştirilmedi. Psikoz, CGI ve Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) pozitif alt skoru ile ölçüldü. Her ikisi de, günde ortalama 36 mg klozapin alan grupta plaseboya kıyasla belirgin olarak iyileşti. Parkisonizmin UPDRS ile ölçülen motor unsurları genel olarak değişmedi fakat yedi hastada hafif düzeyde geçici kötüleşme gözlenirken, üç hasta Schwab ve England skorlarında hafif kötüleşme gösterdi. 14 hasta tedaviyi bıraktı, bunlardan 9'u tedavideki başarısızlık nedeniyleydi (klozapin grubunda üç ve plasebo grubunda altı kişi). Bu çalışmalar, düşük doz klozapinin parkinson hastalarında ilaca bağlı psikozdaki etkinliğini göstermiştir ve sayısız açık çalışma da daha önce bildirilen bulguları desteklemektedir (20,64).

PSYCLOPS çalışmasını tamamlayanlar daha sonra 3 ay daha açık biçimde tedavi edildiler.

Değerlendirmelerde aynı araçlar kullanıldı ve hastalar aylık olarak 8, 12 ve 16. haftalarda değerlendirildi. Plasebo alan hastalar klozapine geçtikten sonra, çalışmanın ilk fazında kör biçimde klozapin alan hastalara eşdeğer düzeyde iyileştiler. Motor fonksiyonlar kötüleşmedi. Ancak belli sayıda hasta çalışmanın 3 aylık ikinci fazını tamamlayamadı. Başlangıçta çalışmaya başlayan 60 kişiden 53'ü açık tasarımlı uzatılmış faza geçti ve bunlardan 42'si çalışmayı tamamladı. Bu aşamada 5 hasta daha (6 hastanın içinde) öldü ancak hiçbiri immun sistem uyumsuzluğundan kaynaklanmıyordu. Yazarlar ve güvenilirlik izleme komitesi mortalitenin, hastalığın ilerlemiş bir durumda olmasından kaynaklandığını, klozapine bağlı olmadığını düşündü. Ölenlerin üçü bakım evinde yaşıyordu ve yaşamı tehdit eden hastalıkların tedavisini engelleyen ön belirtiler vardı. Hastalardan biri uykusunda bilinmeyen bir sebeple öldü, üç hasta kalple ilgili problemlerden, bir hasta da pnömoniden öldü.

--Klozapinin yan etkileri olarak ateş, antikolinerjik yan etkiler ve taşikardi görülmedi. Bir hasta üç aylık takip döneminde, lökosit sayısındaki azalma nedeniyle çalışmadan çıkarıldı, lökosit sayısı tedavinin kesilmesinin ardından hızla normale döndü.

--Klozapin aynı zamanda parkinson hastalarında tremor tedavisinde de kullanılmıştır ve oldukça etkili olabilir. Çift-kör bir çalışmada klozapinin benztropinle kıyaslanabilir bir anti-tremor etkisi olduğu gösterildi (31) ve teorik olarak kıyaslanabilir antikolinerjik etki oluşturan dozlarda kullanılmıştı. PSYCLOPS çalışması benzer bir bulgu ortaya koydu. Ancak klozapinin anti-tremor etkisi konusundaki raporların çoğu, antikolinerjiklerle iyileşmeyen parkinson hastalarında faydalı olduğunu gösteriyordu ve anti-tremor etkileri için alternatif bir açıklama öne sürüyordu. Buradaki tam mekanizması bilinmediği gibi, herhangi başka bir atipik antipsikotiğin de böyle bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Klozapinin Parkinson hastalığının noktürnal akatizi, distoni ve diskineziler gibi diğer yönlerini de iyileştirdiği rapor edilmiştir. Bunlar başka bir yerde değerlendirilmiştir.

Agranülositoz yapma potansiyeli nedeniyle klozapinin kullanılması zordur. Şizofreni raporlarında ortaya çıkmış gibi görünen bu komplikasyonun tahmini insidansı %1-%2'dir. Problem, bu komplikasyonun dozla ilişkili değil,

idiyosenkratik (kendiliğinden oluşan) olmasıdır. Dolayısıyla Parkinsonizm'de kullanılan küçük dozlar bile bu yan etkiye neden olmuştur. Bildiğimiz kadarıyla, şizofreni hastalarında agranülositoz nedeniyle hiç ölüm vakası oluşmamıştır (20,64).

2-RİSPERİDON

Risperidon Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan ikinci atipik antipsikotiktir. Kimyasal olarak klozapinle ilişkisi yoktur ve aslında farmakolojik olarak klozapinden farklı olduğu bilinmektedir. Tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde klozapin kadar etkili olduğu düşünülmedi ve bu endikasyon için test edilmedi. Risperidonun başlangıçta antidopaminerjik motor ve endokrin etkilerinin olduğu biliniyordu ancak görünüşte çoğu psikotik hastada kullanılabilecek dozlarda bu etkilerin klinikle ilişkili olduğu düşünülmüyordu. İlaç atipik antipsikotik olarak sınıflandırıldı çünkü daha az ekstrapiramidal etkisi vardı ve şizofreninin negatif semptomları üzerinde tipik nöroleptiklerden daha iyi bir etkisi olduğu düşünülüyordu.

Risperidon, tipik antipsikotik ilaçlardan veya klozapinden farklı bir kimyasal gruptan olan antipsikotik ilaçtır. Benzizoksazol bileşiği olan risperidon ABD'de başlangıçta akut şizofreni tedavisinde kullanım için 1994'de FDA'den onay almıştır. Janssen tarafından üretilmektedir ve Jannssen- Gilag İlaç tarafından (Risperdal) adı altında pazarlanmaktadır. Risperidonun farklı özellikleri, hem serotonin hemde dopamin reseptörlerinin merkezi antagonizmasına bağlanmaktadır. Klozapinle benzerliği zayıf dopamin (D_2) reseptör blokajına kıyasla güçlü seratonerjik ($5\text{-}HT_{2A}$) reseptör antagonizması göstermesidir. Antikolinerjik etkisi olmayan risperidon, klozapinle benzer şekilde ayrıca -adrenerjik ve histamin reseptörü antagonizması yapar (40).

Preklinik çalışmalarda antipsikotik etkisi olduğu desteklenirken, katalepsi ortaya çıkarma potansiyelinin haloperidole göre daha zayıf olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, klasik antipsikotiklere göre EPS yan etkilerinin daha az olmasıyla uyumludur (40).

FARMAKOKİNETİK

Risperidonun etkinliğinin hem ana bileşik hem de major metabolit olan 9-hidroksirisperidonla ilişkili olduğu görünmektedir. Benzer farmakolojik aktiviteye sahiptirler ve dolayısıyla muhtemelen benzer tedavi edici etki oluştururlar.

Risperidon ağız yoluyla alındıktan sonra gastrointestinal sistemden hızla emilir. Doruk plazma düzeyine 2 saatte ulaşır.Risperidonun biyoyararlılığı ortalama %82, metaboliti için %75'dir. Plazma proteinlerine %88 oranında bağlanır. Her ne kadar risperidonun kendisi sadece 3 saat yarılanma ömrüne sahip olsada metabolitinin yaklaşık 24 saatlik yarılanma ömrü vardır. Sabit plazma düzeyine ulaşması 1 günde olur. Sonuç olarak, hastaların çoğu için günlük tek doz risperidon yeterli olabilir. Bununla beraber risperidon ortostatik hipotansiyona yol açabileceği için doz ayarlama döneminde ve yaşlılarda olduğu gibi ortostatik değişikliklere hassas olanlarda gün içinde iki doza bölme faydalı olabilir. Ekstrapramidal, bilişsel ve kardiyovasküler yan etki riskinin düşük olmasından dolayı yaşlı hastalar tarafından tolere edilebilse de, yaşlı hastalarda, karaciğer ya da böbrek yetmezliği olanlarda yarılanma ömrünün uzamış olması nedeniyle doz yarıya düşürülmelidir. Ancak bu hastaların bir bölümünde düşük dozlarda bile EPS etkileri görülebilir (40).

Etkinlikle İlgili Çalışmalar:

Genellikle kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (BPRS) ve Klinik Global İzlenim (CGI) kullanılarak yapılan çalışmalarda risperidon hem pozitif ve hem de negatif belirtiler üzerine etkili bulunmuştur. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluklarda birinci ve sonraki epizodlarda etkili bulunmuştur. Kontrolsuz bazı çalışmalarda düşük dozlarda bile relapsları önlediği bildirilmiştir. İlk direkt karşılaştırma 10mg/gün haloperidol ve 12 mg/gün risperidonla yapılmış ve her iki ilacın da pozitif ve negatif belirtiler üzerine eşit düzeyde etkili oldukları bulunmasına karşılık, risperidon'un daha az EPS'a yolaçtığı saptanmıştır. Perferazin (28mg/gün) ile risperidon (8.5mg/gün) doğrudan karşılaştırılmasında her iki ilacın pozitif semptomlara etkileri eşit bulunurken; negatif semptomlar üzerine risperidon'un daha etkili olduğu bulundu (37).

Yapılan çalışmaların birkaçı, risperidonun antipsikotik etkisine delil sağlamaktadır. Ayrıca bazısı, negatif semptomların tedavisinde klasik=tipik antipsikotiklerden daha faydalı olabileceğini göstermektedir. Özellikle pozitif veya negatif semptomları tedavide risperidonun etkinliği hakkındaki bazı bulgular, Amerika'da (37) 20 merkezde ve Kanada'da (49) 6 merkezde yapılan geniş çift-kör çalışmadan gelmektedir. Bu 8 haftalık çalışmada risperidonun dört dozu (2,6,10 ve 16mg/gün) 20mg/gün haloperidol dozu veya plaseboyla karşılaştırılmıştır. Amerikan çalışmasında, risperidonla tedavi edilen hastaların toplam PANSS değerinde düzelme haloperidolle tedavi edilen hastalara göre anlamlı derecede daha fazla gözlenmiştir. Pozitif semptomlar için PANSS değerleri, 6,10 ve 16mg/gün risperidonla ya da haloperidolle tedavi gören

hastalarda, plaseboya göre anlamlı derecede daha düşüktü. Negatif semptomlar için PANSS değerleri ise, 6 ve 16mg/gün risperidon dozuyla tedavi gören hastalarda, plaseboyla tedavi edilen hastalara göre anlamlı derecede düşükken, diğer risperidon dozlarıyla veya haloperidolle bu fark gözlenmedi. Çalışmanın Kanada kısmının bulguları da benzerdi. Total PANSS'de ve pozitif semptom alt skalasında tüm risperidon grupları (2mg/gün dışında) plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha iyi değerler gösterirken, haloperidol grubunda bu gözlenmedi. PANSS negatif semptom alt skalasında sadece 6mg/gün risperidon plaseboya anlamlı üstünlük gösterdi. Bu çalışmayı yapanlar, risperidonun pozitif semptomları tedavide etkinliği hakkında güçlü deliller olduğu ve risperidonun negatif semptomlarda klasik=tipik antipsikotiklere göre daha etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (40).

Her ne kadar Amerika ve Kanada çalışmaları en etkin risperidon dozu olan 6mg/gün dozajın, 20mg/gün haloperidol dozundan daha etkin olduğunu gösterse de, çalışma bir çok risperidon dozunu sadece tek doz haloperidolle karşılaştırıldığı için risperidon için olumsuz bir avantaja neden olmuş olabilir. Özellikle haloperidolün diğer dozlarıyla veya diğer antipsikotik tedavileri kullanan çalışmalarla bu veriler verifiye edilmelidir (37,40,49).

Risperidonla zuklopentiksolün etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı çift-kör, çok merkezli bir başka çalışmada şizofreni ya da şizofreni form bozukluk tanısı konmuş 98 hasta çalışmaya alınmıştır. Risperidon için günlük ortalama dozun 8mg, zuklopentiksol için 38mg olduğu bu çalışmada, risperidonun en az zuklopentiksol kadar etkili olduğu, etkisinin daha çabuk başladığı, ekstrapiramidal belirtilerin daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (40).

Davis ve Janicak, 5 çift-kör kontrollü çalışmanın meta-analizini yaparak, günlük doz olarak 6-12mg verilen risperidonun standart antipsikotiklerin tipik dozlarından (örn. haloperidol 10-20mg/gün) anlamlı derecede daha etkili olduğunu bulmuşlardır (52).

Başka bir çalışmada 10mg/gün haloperidol çeşitli dozlarda risperidonla karşılaştırırldı. Buna göre 1mg/gün çok düşük, 4 ve 8mg/gün en etkili, 16mg/gün dozdan aşağısı daha az EPS'a neden olduğu bulundu. EPS belirtileri 6mg/gün dozdan yukarı dozlarda ortaya çıkmaktadır (8).

Tedaviye dirençli olgularla yapılan çalışmalarda, bu hastaların risperidon'dan haloperidol'e göre daha çok yararlandığı bulundu. Hem akut ve hem de tedaviye dirençli olgularda klozapin'in ortalama 300-400mg/gün ve risperidon'un 4-8

mg/gün dozları dolaylı olarak karşılaştırıldığında, etkinliğin eşit; ancak başta somnolans gibi yan etkilerin risperidon grubunda daha az görüldüğü bildirilmiştir. Risperidon ve olanzapin'in ve risperidonla klorpromazin ve tiyoridazin'in direkt karşılaştırmaları henüz yapılmamaştır.

Standart antipsikotiklerle aşırı EPS ve tardif diskinezi çıkan olgularda da risperidon önerilmektedir. Risperidon tardif diskinezinin anormal hareketlerini bastırmıştır.

Küçük gruplarda risperidon'un Tourette bozukluğu (bizim de olgularımız vardır ve 8-4mg/gün kullanılan bu olgularda çok iyi sonuçlar alınmıştır), şiddetli bipolar I bozukluk, borderline kişilik bozukluğu, Huntington Hastalığı, Şizofreni Hastalığında L-dopa'nın yolaçtığı hallusinasyonlarda ve Lesch –Nyhan sendromunda faydalı olduğu bildirilmiştir (8). Ayrıca monoscmptomatik hipokandriyak psikozlarda da oldukça faydalıdır (52).

Tedavinin denge sağlanmış döneminde, risperidonun relapsdan korumadaki etkinliği hakkında bilgi sağlayan kontrollü çalışma yoktur. Açık klinik çalışmada Addington ve ark., 1 yıl süreyle risperidonla tedavi edilen hastaların hastaneye yatış gün sayısının tedavi öncesi 1 yıla göre anlamlı derecede (%20) azalma gösterdiğini bulmuşlardır (41). Yapılan diğer çalışmalar, relapsları önlemede etkin olduğunu göstermiştir. Şizofrenik hastaların tedavisinde risperidonun uzun süreli kullanımının etkinlik ve güvenirliliğini araştıran bir çalışmada, risperidonla 1 ve 2 yıl süreyle tedavi sonucunda, şizofreni k semptomlarda anlamlı azalma, sosyal fonksiyonlarda düzelme ve hastanede geçirilen gün sayısında azalma bulunmuştur (40).

YAN ETKİLER

Preklinik çalışmalarda risperidon grubunun %9'u plasebo grubunun %7'si ve aktif kontrol ilaçları (haloperidol v.b.) kullananların ise %10'u tedaviyi bırakmıştır. Sık görülen tedaviyi bırakma nedenleri arasında %2.1 EPS, %0.7 baş dönmesi, %0.6 hiperkinezi, % 0.5 somnolans ve %0.3 bulantıdır (44). EPS genellikle doza bağlıdır ve 6mg/gün dozun altında sık görülmemektedir.

Risperidonun çeşitli dozlarını kullanan çalışmalar, bu tedavinin doza bağlı artan ekstrapiramidal yan etkisi olduğunu göstermiştir (37,48-50). Bu çalışmaların bir kısmı, risperidonla ekstrapramidal yan etkilerin şiddetinin, klasik=tipik antipsikotik tedaviden daha az olduğunu göstermektedir. Daha önce de geçtiği gibi, bu bulgular geniş çalışmaların risperidonun çeşitli dozlarını sadece tek doz haloperidolle karşılaştırdığı gerçeği nedeniyle sınırlıdır: Peuskens ve ark. (50)

çalışmasında 10mg/gün ve Chouinard ve ark.nın (49) çalışmasında 20mg/gün.

Amerikan ve Kanada çalışmasında, 6mg/gün risperidon alan hastalar (en etkin doz) plasebo alan hastalarla aynı oranda antişizofreniien ilaca ihtiyaç duymuştur. Risperidon Çalışma Gurubunun çalışmasında (50), Ekstrapramidal Semptom Derğerlendirme Skalasındaki (60) değerde maksimum artma tedavi öncesi ve tedavi ile değerlendirilmiştir. Değerlerde artma 10mg/gün haloperidol ile tedavi edilen hastalarda (ortalama artma 5.1) 1,4,8 ve 12mg/gün risperidon dozlarına göre (ortalama artma sırasıyla 1.1, 1.8, 2.7 ve 3.2) anlamlı derecede daha fazlaydı. Her ne kadar 10mg/gün haloperidol 16mg/gün risperidona göre de daha fazla ekstrapramidal yan etkiye neden olsada, farklılık istatiksel olarak anlamlı değildi. Yüksek dozlarda risperidonun haloperidole üstünlüğü muhtemelen aşırı DA reseptör blokajına bağlı olarak azalmaktadır (40).

Risperidon sedasyona ve güçlü alfa 1-adrenerjik reseptör blokajı nedeniyle refleksif taşikardiyle beraber ortostatik hipotansiyona neden olabilmektedir. Risperidon çalışma grubu , 8mg/gün risperidon dozunun tedavi gören hastaların %33'ünde sedasyona yol açtığını bildirmiştir. Kıyasla 10mg/gün haloperidol dozu ile tedavi gören hastaların %40'ında uyku hali gözlemişlerdir. Ortostatik baş dönmesi risperidonla tedavi edilen hastaların %18'inde ve haloperidolle tedavi edilen hastaların %23'ünde gözlenmiştir (40).

Günde 8mg risperidon ve 10mg/gün haloperidolle tedavi edilen hastalarda "Risperidon Çalışma Grubu"nun bildirdiği diğer sık gözlenen yan etkiler şunlardır: kilo alımı risperidonla %34 ve haloperidolle %25, azalmış cinsel ilgi risperidonla %10 haloperidolle %12, ereksiyon disfonksiyonu risperidonla %9 ve haloperidolle %13. Borison ve ark. çalışmasında yan etkiler, sedasyon, akatizi, hipotansiyon, kilo alımı ve konsantrasyonda zorluk olarak gözlenmiştir (55). EKG'de QT aralığında klinik yönden anlamlı olmayan bir uzama yapabilir.Burun tıkanıklığı ve karın ağrısı bildirilen diğer yan etkilerdir. Kopala ve Horner (61) ve Remington ve Adams (62) risperidonun obsesif kompulsif semptomlara yol açtığını bildiren vaka yayınları yayımlamışlardır (52).

Klozapinle benzer şekilde epileptik nöbet ve sedasyona neden olabilir. Şizofreni hastalığında ve diğer akinetik-rijid sendromlardaki psikozun tedavisinde risperidon ve klozapini karşılaştıran bir çalışmada, risperidonla tedavi gören altı vakanın beşinin şizofreni semptomlarında tolere edilemez artış gözlenmiştir. Risperidonla bağlantılı birkaç antipsikotik malign sendrom vakası da tanımlanmış ve Marder tarafından gözden geçirilmiştir. Tardiv diskinezi ile ilgili olarak düşük oranlar bildirilmekle beraber, risperidonun klasik=tipik

antipsikotik tedavisiyle aynı tardiv diskinezi riskine sahip olup olmadığı bilinmemektedir (40).

Uygulama:
Risperidon kullanımı öncesi yapılması gereken prosedürler klasik=tipik antipsikotikle tedavi edilecek hastalara yapılması gerekenlerle aynıdır.

Risperidonun değişik dozlarını kıyaslayan çalışmalar 4 ila 8mg/gün arasında en etkili olduğunu göstermektedir (37,48,49). Daha yüksek dozlar daha fazla etkinlik göstermeden, yüksek dozlarda D_2 reseptörlerinin daha fazla bloke edilmesine bağlı olarak ekstrapramidal yan etki şiddetinde artmaya yol açabilmektedir. Dozun arttırılmasına karar vermeden önce 4 ila 6 hafta beklenmesi önerilmektedir (50,58).

Endikasyonları
Birçok çalışmada, diğer dopamin reseptör blokerlerine göre belirgin olarak daha az EPS yan etki çıkaran risperidonun güçlü bir antipsikotik olduğu, ayrıca 12 aya kadar süren uzun dönemli çalışmalarda da güvenli olduğu ve hastalar tarafından tolere edilebildiği yönünde bulgular elde edildiği bildirilmektedir. Risperidon tipik antipsikotiklerle EPS gelişen hastalarda endikedir.

Henüz nöroleptiğe dirençli şizofreni de klozapin kadar etkili olup olmadığının bilinmediği ve şimdiye kadar risperidonla klozapini doğrudan karşılaştıran çalışma yapılmadığını vurgulayan çalışmacılara karşın, Meltzer ve ark., yapılan iki çalışmada tedaviye dirençli hastaların bir bölümünde risperidonun etkili olabileceğini düşündüren bulgular elde edildiğini bildirmişlerdir (9). Risperidon, hastalardaki agressivite ve hostilite üzerine de etkili olmaktadır. Ayrıca risperidon, mental retardasyonu ve demansı olan hastalardaki davranış değişikliklerinde ya da alternatif bir tedavi olarak Tourette Sendromu'nda da kullanılabilir. Risperidonun kronik tik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde tiklerin sıklık ve şiddetini azaltmakta etkili olduğu bildirilmektedir (45).

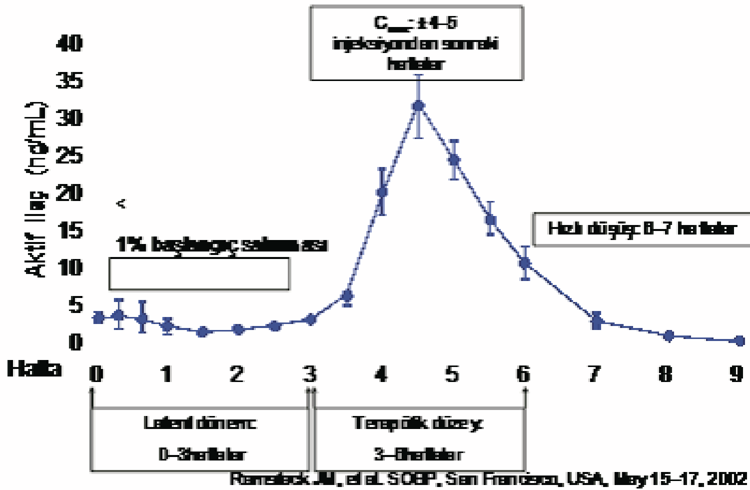
Risperidonun geriatrik hastalardaki ajitasyon ve çekilme davranışını kontrol etmede etkili olabiliceği ve geriatrik hastalardaki psikozun tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu bildirilmektedir (45).

Bir çalışmada en az 12 haftalık tedavi sonrası fluvoksamine dirençli obsesif kompulsif bozukluğu olan 3 hastanın tedavisine risperidon (1mg/gün) eklenmiş ve 4 hafta içinde Yale-Brown Obsesif Kompulsif Skala değerlerinde sırasıyla %65, %56 ve %43 azalma gözlenmiştir (46).

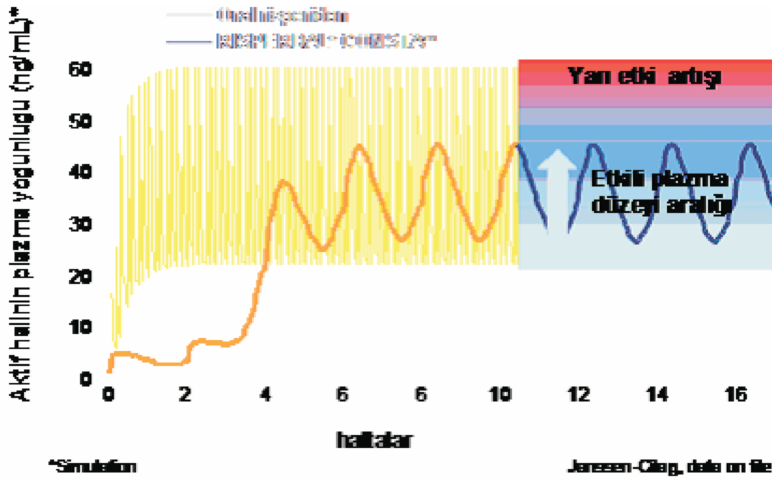
Bir vaka çalışmasında, 12 ila 17 yaşları arasındaki dört şizofrenik hastanın üçünün negatif semptomlarında yan etki gelişmeden önemli düzelme olduğu bildirilmiştir (47).

Keck ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, risperidonun alternatif ya da ek tedavi olarak standart antipsikotiklere dirençli şizofrenik hastaların tedavisinde ve mizaç düzenleyicileriyle birlikte kullanıldığında şizoafektif bozukluk (özellikle depresif tip) ve bipolar bozukluğun tedavisinde faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (48).

Risperidon, klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen ya da yan etkileri nedeniyle klasik antipsikotikleri tolere edemeyen hastalarda, klozapine geçmeden önce düşünülecek bir seçenek olması yanında, uygun yan etki profili nedeniyle yeni tanı konmuş hastalarda da ilk seçilecek ilaçlardan biri olabilir. Son yıllarda risperidonun oral solüsyon formundan başka ayrıca uzun etkili enjektabl formu olan (Risperdal Consta) piyasaya verilmiş olması da atipiklerin en büyük eksikliği olan form çeşitliliği yönünden çok önemli gelişmelerdir. Risperdal Consta oral Risperdal'e göre daha düşük dozlarda serum kararlılık düzeyine ulaştığı oral Risperdal'in günlük serum düzeyi dalgalanmalarına rastlanmadığından daha düşük dozlarda etkili olduğundan, yan etkileri de düşüktür (Şekil 1,2).



Şekil 1: Risperdal Consta'nın tek doz farmakokinetik profili



Şekil 2: Risperdal Consta ve oral Risperdal'in zaman içerisinde plazma konsantrasyonlarının değişikliği

PARKİNSON HASTALIĞI SEYRİNDE GÖRÜLEN PSİKOZ TEDAVİSİNDE RİSPERİDONUN YERİ

Parkinson hastalarında risperidonla ilgili tüm raporlar açık çalışmalara dayanmaktadır. Parkinson 'deki etkisi hakkındaki ilk rapor, ilaca bağlı psikozu olan altı hastadaki açık bir çalışma idi. Tedavi edilen hastaların sayısı ve izleme süresi sınırlı olmasına rağmen, sonuçlar oldukça umut vericiydi. Hepsinde psikozda düzelme görülürken, 3 hastada tam iyileşme oluştu. Her ikisi de açık olan çalışmalarda altışar hasta tedavi edildi. Risperidonun Parkinson hastalarında etkili antipsikotik özellikleri olduğunu buldu ancak düşük dozlarda bile Parkinsonizm tedavi edilen 12 hastanın 11'inde kötüleşmişti. Bazı hastalarda konfüzyon arttı. Laboratuvar monitorizasyonu gerektirmediği ve yaşamı tehdit eden yan etkileri olmadığı için ilacın kullanımı kolaydır ancak bu çalışmalardan sonra Parkinson'deki kullanımı üzerine birkaç ilave çalışma yapılmıştır. Yaygın Lewy body hastalığındaki psikozda risperidon kullanımı konusunda iki rapor vardır. Altı hasta genel olarak tedavi edilirken, üç hastada motor semptomlarda şiddetli kötüleşme oldu. Ancak son dönemde iki makale pozitif deneyimlere işaret etti: birinde, bir psikiyatri hastanesinde Şizofrenisi'si olan dokuz demanslı, ajite, psikotik hastada, ortalama olarak 37 günde risperidonla iyi bir sonuç elde edildi, bu süre Parkinsonizmdeki kötüleşmeyi gözlemek için yeterli bir süredir. Son olarak, rapor edilen en büyük çalışma Leopold'un günde ortalama 1.1 mg risperidon dozuyla tedavi ettiği 39

Parkinson hastasına (32 Parkinson ve altı yaygın Lewy body hastalığı) aittir. 23 hastada psikozda belirgin düzelme görüldü, 10 hastada ise orta derecede düzelme vardı. 16 hastanın ölçümleri başlangıçta, 3 ve 6. aylarda tamamlandı ve değişiklik yoktu. Ancak altı hasta ya hiç yanıt vermedi ya da motor fonksiyonlarda kötüleşme oldu. Bunlardan beşinin yaygın Lewy cisimcikli demans hastalığı olduğu düşünüldü.

3-OLANZAPİN

Olanzapin Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan üçüncü atipik antipsikotiktir. Lilly İlaç tarafından Ekim 1996'da ABD'de FDA'dan psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. 2001 akut mani ve 2003 de bipolar bozuklukların sürdürüm tedavisinde, ülkemizde de Eylül 1998 başlarında aynı adla (Zyprexa), aynı şirket tarafından üretilip pazarlanmaya başlanmıştır (75,78).

Şu anda ABD'de en çok reçete edilen atipik antipsikotiktir. Olanzapin, insanlarda prolaktinde belirgin yükselmelere veya akut distonik reaksiyonlara neden olmadığından, risperidondan daha atipiktir. Risperidonun aksine, olanzapin yalnızca tedavi edilen küçük bir hasta grubunda prolaktin yükselmesine neden olur ve bu oran da birkaç hafta sonra azalır. Hayvanlarda, risperidondan belirgin olarak daha yüksek dozlarda katalepsi oluşturur. Katalepsi oluşturmayan klozapinden hâlâ daha az atipiktir ancak reçetelemesi çok daha kolaydır, çünkü agranülositozla ya da başka herhangi bir potansiyel olarak ciddi medikal problemle ilişkisi yoktur.

Olanzapin D_3, D_4, alfa-l ve alfa-2 reseptörlerine karşı da dikkate değer düzeyde afinite gösterir. M2 muskarinik ve H_1 histaminik reseptörlere karşı da olağan dışı afinite gösterdiği düşünülmektedir. SPECT çalışmalarında ilacın klozapine benzer şekilde D_2 reseptörlerine karşı in vivo düşük afinite gösterdiği bulunmuştur. Yan etkileri arasında ilk doz sedasyonu, postürel hipotansiyon, kilo alımıdir.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

FARMAKODİNAMİĞİ

Olanzapin, thienobenzodiazepin (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-thieno2,3-B1,5 benzodiazepin) grubundan, bir "atipik" antipsikotik ajandır. Kimyasal olarak klozapin ve ketiapin'e benzer (65). Yapısal olarak olanzapin'in klozapinden farkı (67), halkalarından birinde klor atomu olmayışı ve diğer bir

halkasında sülfid bağlı ve metil grubu olmasıdır. Olanzapinin çeşitli monoamin reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. In vitro reseptör bağlanma çalışmaları olanzapinin dopamin (D_4, D_3, D_1, D_2), serotonin (5-$HT_{2A/C}$, 5-HT_3, 5-HT_6), muskarinik (M_1-M_5, özellikle M_1), histamin H_1, ve 1-adrenerjik reseptörlere yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (67-69). Olanzapin klozapine göre biraz daha fazla D_2, biraz daha az 5-HT_2 reseptör afinitesi ve daha düşük 2 adrenerjik reseptör afinitesi göstermektedir Hem 5-HT_{2A} hemde D_2 reseptörlerine güçlü bağlanmakla beraber, 5-HT_{2A} reseptörüne yaklaşık 3:1 oranında daha güçlü bağlanmaktadır (67-69). PET (Positron Emission Tomography) çalışmasında, tek doz oral (10 mg) olanzapin verilen sağlıklı gönüllülerde, olanzapinin dopamin D_2 reseptörüne göre yüksek 5-HT_{2A} reseptör tutulumu oluşturduğu gösterilmiştir. Nöroendokrin çalışmalarıda, olanzapinin hem serotonin (5-HT) antagonisti (quipazine'e bağlı kortikosteron yükselmesini bloke eder) ve hem de DA antagonisti (pergolid'e bağlı kortikosteron yükselmesini bloke eder) olduğunu, fakat klozapine benzer şekilde 5-HT tarafından yönlendirilen cevabı antagonize etmede daha güçlü olduğunu göstermektedir (69,71). Ayrıca, olanzapinin D_2 reseptörlerine göre D_4 reseptörlerine daha fazla afinitesi vardır (71).

Ek olarak, şizofrenik hastalarda SPECT (Single Photon Emission Tomography) görüntüleme çalışması, olanzapine cevap veren hastalarda striatal D_2 reseptörü tutulumunun, tipik antipsikotiklere ve risperidona cevap veren hastalara göre düşük olurken, klozapine cevap veren hastalarla kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir (72).

Nörokimyasal olarak akut olanzapin alınması, fare nükleus accumbensinde DA metaboliti 3-4-dihidroksi-fenilasetik asid (DOPAC) ve fare hipotalamusunda noradrenerjik metaboliti 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (MHPG-SO4) seviyesini yükseltir (68). Olanzapin verilen farelerde ventral tegmental bölgedeki dopamin nöron aktifleşmesinde azalma olduğu gösterilmiştir (72). Klozapine benzer şekilde, olanzapin NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptörlerinde, antagonistler tarafından oluşturulan ve sosyal izolasyon gibi şizofreninin negatif semptomlarına model olabilecek değişiklikleri eski haline dönüştürür (74). Elektrofizyolojik çalışmalar, akut olanzapinin alımının, nigrostriatal (A9) dopamin hücrelerini etkilemezken, mezolimbik (A10) spontan aktif dopamin hücre sayısında artmaya neden olduğunu göstermiştir. Kronik alımda spontan aktif A10 dopamin hücre sayısında azalma meydana gelirken, A9 dopamin hücrelerinde bu değişiklik gözlenmemiştir. Akut ve kronik olanzapin alımının A9'a göre A10 dopamin hücreleri üzerine seçici etkisi vardır ve bu akut ve kronik etkiler klozapinkilere benzemektedir (63,68,75).

FARMAKOKİNETİĞİ

Ağızdan alınan olanzapin'in %85'i gastroentestinal sistem (GİS)'den emilir. Olanzapinin plazma seviyesi, günlük oral alımla linear bir şekilde artmaktadır. Doruk plazma konsantrasyonuna 6 saat içinde ulaşır (69). Yarılanma ömrü 24 saatten fazla (27-38.6 saat: ortalama 31 saat) olan olanzapin, idrar ve dışkı ile atılır (69). Dengeli durumda olanzapin plazma konsantrasyonu, hastalar arasında sadece 4 ila 5 kat değişiklik göstermektedir (86). Plazmada yüksek oranda proteinlere bağlıdır. Olanzapinin etkisi, 1 ila 2 hafta içinde hızlı bir şekilde başlar (69). Yaklaşık %40'ı karaciğerden birincil-geçiş (first-pass)'le metabolize edilerek, inaktif hale getirilir. Olanzapinin metabolize olmasındaki en önemli yol 10-N-glukuronidasyondur (86,87). İdrar ve dışkıdaki major metabolit N-glukronittir (69). Bu, CYP veya FMO (flavin içeren monooksijenaz) yoluyla kendi metabolizmasını uyaracak ya da inhibe edecek ilaçlara genel duyarlılığını azaltır (86). Diğer önemli metabolizma yolları allilik hidroksilasyon ve N-oksidasyon-N-demetilasyondur. En az 10 farklı metaboliti olmasına rağmen hepsi inaktiftir (69). Karaciğerde CYP1A2'nin 4'-N-desmetil olanzapin ve 7-hidroksi olanzapin oluşumunu; CYP 2D6'nın 2-hidroksimetil olanzapin ve FMO3'ün 4'-N-oksid olanzapin oluşumunu katalize ettiği düşünülmektedir (63,88).

Olanzapinin sitokrom P450 (CYP)'leri inhibe etme yüzdesi %0.3'den azdır. Bu enzimlerle metabolize olan substratlar olanzapinle birlikte alındığında, bu enzimlerin çok az inhibisyonu oluşacağını düşündürmektedir (89). Sitokrom P450 inhibisyonu için, oral doz tedavisiyle sağlanan konsantrasyonun 30 katı konsantrasyon gerektirmektedir (89). İlaç etkileşim ihtimali düşük olması nedeniyle diğer antipsikotikler, antidepresanlar ve benzodiazepinlerle birlikte kullanılabilir (86,90,91). Serum lityum düzeyini etkilemez (69). Bu duruma tek istisna, P450 enziminin CYP2 ailesinden farklı olan CYP1A2 ailesini güçlü bir şekilde inhibe eden tek psikotrop olan fluvoksamindir. Fluvoksaminle birlikte Olanzapin kullanıldığında olanzapini'in kan düzeyi artacağından yan etkilerin daha düşük dozlarda çıkabileceği hatırda tutulmalıdır. Aksine karbamazepin P450 enzimlerini indüklediği için, birlikte kullanımı halinde olanzapinin metabolizmasını arttırarak olanzapinin kan düzeyini düşürür. Ayrıca sigara içenlerde de olanzapinin metabolizması artarak kan düzeyi düşmektedir (63,91). Cinsiyet ve sigara en fazla farmakokinetik değişiklikle ilişkilidir. Ancak kişiler arası farmakinetik farklılıklar göz önüne alındığında hiçbiri için tek başına doz ayarlaması gerekli olmaz (106).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Bir açık çalışmada, olanzapinin 5 ila 20mg/gün doz aralığında, şizofreninin hem

pozitif hem de negatif semptomlarına karşı belirgin antipsikotik aktivitesi olduğunu göstermiştir. EPS'nin minimal düzeyde gözlendiği bu çalışmada, bakılan son değerlerde prolaktin konsantrasyonu hiçbir hastada (n=10) tedavi öncesi seviyenin üstüne çıkmamıştır (63,68).

Baldwin ve ark. (1995) bir açık çalışmalarında, 10 hastada 5 ya da 10mg/gün olanzapin uygulanmasından 4 hafta sonra, EPS için Simpson-Angus Skalası, Barnes Akatizi Skalası ve Anormal İstemsiz Hareket Skalası değerlerinde düşme olduğunu bulmuşlardır (76).

Olanzapinin FDA onayı almasını gerektiren ve klinik etkisini ve yan etkilerini değerlendiren eski ama ve 4 önemli çalışma vardır. Akut fazı 6 hafta süren bu 4 çalışmanın birincisi dışındakilerde, ayrıca olanzapinin uzun dönemli etkisi de araştırılmıştır.

Beasley CM Jr ve ark. (1996) (77), hastanede yatan 152 şizofrenik hastayı kapsayan, randomize, çift-kör plasebo-kontrollü çalışmalarında, 1mg/gün ve 10mg/gün olanzapin dozlarını plasebo ile karşılaştırmışlardır. 1mg/gün olanzapin alan grupta ölçümlerin herhangi birinde plaseboya göre anlamlı düzelme gözlenmezken, 10mg/gün olanzapin alan grubun toplam BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale-Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale-Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) toplam, pozitif ve negatif değerlerinde düzelmenin, plaseboya göre istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (78).

Beasley CM Jr ve ark. (1996), randomize ve plasebo kontrollü, akut alevlenmedeki 335 şizofrenik hastayı kapsayan çalışmalarında, düşük (5 2.5mg/gün), orta (10 2.5mg/gün) ve yüksek (15 2.5mg/gün) olanzapin dozlarını haloperidol (15 5mg/gün) ve plaseboyla karşılaştırmışlardır. Akut faz sonuçları, 7.5 (orta) ila 17.5 (yüksek) doz aralığındaki olanzapinin, genel psikopatolojiye ve çekirdek pozitif psikotik psikopatolojiye etkili bir antipsikotik ajan olduğunu göstermiştir.Orta ve yüksek doz olanzapin alan gruptaki toplam BPRS değerlerinde ve CGI-S (Clinical Global Impression-Severity of Illness) ve BPRS pozitif değerlerindeki azalma, plaseboya göre istatiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur. Yüksek doz aralığındaki olanzapinin haloperidole göre negatif semptomlara karşı daha etkili olduğu, BPRS negatif değerleri ve SANS'de (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) azalma ile belirlenmiştir (68).

Beasley CM Jr ve ark. (1996), hastanede yatan akut alevlenmedeki 431

Şizofreni hastasını kapsayan, randomize, çift-kör, aktif kontrollü çalışmalarında, olanzapinin 3 doz aralığını (düşük, orta ve yüksek), haloperidol ve çok düşük doz (1mg/gün) olanzapin dozuyla karşılaştırmışlardır. Üç olanzapin doz aralığı ve çok düşük olanzapin dozu arasında toplam BPRS değerinde değişiklikte ve üç olanzapin doz aralığı ve haloperidol arasında etkinlik açısından, istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yüksek doz olanzapin alan grup, BPRS pozitif değerinde, PANSS pozitif değerinde ve CGI-Şiddet değerinde, çok düşük olanzapin dozuna göre istatiksel olarak anlamlı derecede düzelme göstermiştir (65).

Tollefson G ve ark. (1997), şizofreni (%83.1), şizofreniform (%1.9) ve şizoafektif bozukluk (%15) tanısı almış, Avrupada ve Kuzey Amerika'da 174 merkezde toplam 1996 yatan ve ayaktan hastayı kapsayan, randomize, çift-kör, aktif kontrollü çalışmalarında 5 ila 20mg/gün olanzapin dozunu, 5 ila 20mg/gün haloperidol dozu ile karşılaştırmışlardır. Hastaların 2/3'üne olanzapin, 1/3'üne haloperidol verilmiştir. Tedavinin akut fazında olanzapin grubu toplam BPRS değerinde haloperidol grubuyla kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı derecede daha fazla düzelme göstermiştir. Olanzapin grubu haloperidol grubuyla kıyaslandığında, PANSS negatif, BPRS negatif, CGI-Şiddet ve toplam MADRS (Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği) değerlerinde istatiksel olarak anlamlı derecede daha fazla düzelme göstermiştir (79).

Olanzapin kulllanan hastaların relaps ve rehospitalizasyon oranı da haloperidol grubuna göre daha az olduğu ve ilk psikotik atakda %65 ve kronik şizofrenlerde etkinliği %40 bulunmuştur.

ETKİNLİK

Akut faz etkinlik sonuçları:

Bu dört çalışma, toplam BPRS değerlerinde azalma ile belirlenen, akut şizofrenideki genel psikopatolojinin tedavisinde olanzapinin etkin olduğunu göstermektedir. Genel psikopatoloji göz önüne alındığında, olanzapin, plasebo ve haloperidolle kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı ya da sayısal olarak üstün sonuçlar göstermiştir. Olanzapin, PANSS ve SANS ile belirlenen negatif semptomları tedavide, haloperidole kıyaslandığında, istatiksel olarak anlamlı derecede daha etkin bulunmuştur (65,68,78,79). Bu veriler, olanzapinin negatif semptomların düzelmesinde belirgin asıl tedavi edici etkisinin olduğunu öne süren path analiziyle desteklenmektedir. Tollefson ve ark. çalışmalarında olanzapin, haloperidol ve plaseboyu şizofrenik hastalardaki negatif

semptomlara etki açısından kıyaslamışlar ve olanzapinin negatif semptomlara doğrudan ve dolaylı olarak haloperidole göre istatiksel olarak anlamlı derecede daha etkin olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, negatif belirtilerdeki en belirgin düzelmenin, afektif küntleşme, avolisyon ve apatide olduğu bulunmuştur (63,80).

Şizofreni, şizofreniform ve şizoafektif bozukluk tanısı almış 1996 hastanın %55'inde MADRS'le (Montgomery- Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği) tedavinin başında en az orta seviyede depresyon saptanmıştır. Tedaviden 6 hafta sonra bu hastalar arasında olanzapinle tedavi edilen grubun, haloperidolle tedavi olan gruba göre anlamlı derecede daha fazla düzelme gösterdiği bulunmuşdur (91). Path analizinin sonuçları olanzapinin depresyonu tedavi etmekteki çoğu (%67) etkisinin, EPS veya pozitif ve negatif semptomlardaki düzelme şeklindeki dolaylı etkisinden ziyade, doğrudan etkisi olduğunu düşündürmektedir (80). 177'si bipolar tip 123'ü depresif tip olan 300 şizoafektif bozukluk tanısı almış hastalar arasında, olanzapinle tedavi olan şizofreni grubundaki MADRS değerlerinde düzelme, haloperidolle tedavi olan gruba göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (63,81).

İlk epizod psikoz kriterlerine uyan 81 hastada BPRS, BPRS negatif, PANSS toplam ve EPS için SANRS toplam değerleri, haloperidol alan gruba göre olanzapin alan gruşizofreni a anlamlı derecede daha iyi olduğu saptanmıştır (63,81).

Olanzapini flufenazinle kıyaslayan 22 haftalık bir çalışmada, olanzapinin flufenazine göre istatiksel olarak anlamlı derecede daha fazla düzelme sağladığı ve daha az yan etki ortaya çıkardığı bildirilmiştir (63,82).

Bir çalışmada, dört ay süreyle klozapin tedavisine cevap vermeyen ya da tolere edemediği için tedaviye devam edemeyen 45 hastaya 18 hafta süreyle olanzapin uygulanmış ve 18 hastanın (%40) PANSS toplam değerinde en az %20 azalma sağlandığı bulunmuştur (82). Diğer bir çalışmada ise 4 hafta süreyle risperidon tedavisine cevap vermeyen ya da bu tedaviyi tolere edemeyen 34 hastanın 23'ünün (%67.7) BPRS toplam değerlerinde 14 hafta süreyle olanzapin tedavisi sonrasında en az %20 azalma saptanmıştır (63,82).

Olanzapin, risperidon ve haloperidolün hastalardaki kognitif performans üzerindeki etkinliğini kıyaslayan çift-kör bir çalışmada, olanzapinin genel kognitif indeksde risperidon ve haloperidole üstünlük gösterdiği bildirilmiştir (63).

Olanzapinin manik atakda etkinliğini araştıran plasebo kontrollü bir çalışmada Y-MRS (Young- Mania Rating Scala) toplam, PANSS toplam ve PANSS pozitif değerlerindeki azalmanın olanzapinle tedavi edilen grupta istatiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Psikotik olmayan bipolar I (mikst epizod) tanılı 2 hastanın tedavisindeki mizaç düzenleyicilerine olanzapin eklendiğinde hastalarda hızla dramatik düzelme gözlenmiştir (83).

Dopaminomimetik psikozla komplike olmuş Şizofreni hastalığı olan hastalardaki pilot çalışmanın sonuçları, olanzapinin motor semptomlara çok az etkiyle ya da etki etmeden, demansiyel olmayan Şizofrenilu hastalardaki psikotik semptomları kontrol etmede etkin olduğunu göstermiştir (84).

Uzun süreli etkinlik sonuçları:

Uzun süreli etkinlik sonuçları 2,3 ve 4'üncü çalışmalarda akut faz tedaviye cevap veren hastalar için 1 yıl süreyle çift-kör uzatmalardan elde edilen verilerden kaynaklanmaktadır. İdame tedavisine cevap kıyaslandığında olanzapinle tedavi olan hastaların uzun süreli sürdürüm tedavisine 2. çalışmada plasebo alan, 3. çalışmada 1mg olanzapin alan ve 2,3 ve 4. çalışmalarda haloperidol alan hastalara göre istatiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmiştir (65,68,78,79). Ciddi etik tartışmalara yol açmakla birlikte plasebo kontrollü relaps engelleme çalışmaları önemli veriler sağlamaktadır. Olanzapin ile kontrolü sağlanan hastalar ile yapılan, 52 haftalık plasebo kontrollü çift kör randomize relaps engelleme çalışmasının 210. gününde plasebo ve olanzapin arasında anlamlı fark oluşmuştur. 6 aylık kümülatif relaps oranı olanzapin ile %5.5'de kalırken, plasebo ile relaps %55.2 olmuştur (108).

Olanzapin 24 ila 28 haftalık çalışmalarda diğer atipik antipsikotik tedavilerle karşılaştırıldığında yanıtı sürdürmede ketiapin, risperidon ve ziprasidon'a göre daha başarılı olduğu gözlenmiştir (109).

UYGULAMA

Olanzapin yemekten önce ya da sonra alınmasına bakılmaksızın günde 1 kez alınabilmesi nedeniyle kullanım rahatlığı sağlamaktadır (90). Ancak, olanzapinin sedatif anksiyolitik etkisinden faydalanmak için dozun bir kısmı gün içinde alınabilir (91). Olanzapinin optimal dozu, doz cevap ilişkisini değerlendiren, bir kısmında sabit doz, bir kısmında doz titrasyonu sağlanmış 4 çift-kör randomize çalışmadan kaynağını almaktadır (65,68,78,79). Genel olarak, klinik çalışmalar 10-20mg/gün olanzapinin tedavi edici doz olduğunu ve

çoğu hasta için doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermiştir. 15mg/gün olanzapin dozunun şizofreninin negatif semptomlarında 10mg/gün doza göre daha etkili olduğu şeklinde eğilim vardır (63,90).

Olanzapinin eliminasyon yarı ömrünün uzadığı, yaşlılar, bayanlar ve sigara içmeyen kişilerde başlangıç dozu düşük (5-10mg/gün) tutulmalıdır. Karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli olunmalı ve uyuklamaya neden olabileceği kullanıcılara anlatılmalıdır (69). Olanzapinin 300mg'a varan aşırı dozlarında herhangi bir tıbbi problem yaratmadığı bildirilmiştir (63,91).

YAN ETKİLER

Ekstrapiramidal yan etkiler:
Çalışmalarda olanzapinle ve plaseboyla tedavi gören hastalar, EPS tedavisi için yaklaşık aynı sayıda antikolinerjik ilaç almıştır. EPS için Simpson-Angus skalasında tedavi öncesine göre olanzapinin hem orta (7.5-12.5mg/g) hem de yüksek (12.5-17.5mg/g) dozunda iyileşme gözlenirken, haloperidolle tedavi gören grubda EPS'de artma gözlenmiştir. Sonuçlar Barnes Akatizi skalası analizleriyle ölçülen akatizi için de benzer bulunmuştur. Distoni ise nadirdir (92,93). Ek olarak, akut tedavi sırasında, haloperidole göre (%2.7) olanzapin kullanan çok az sayıda hasta (%0.3) EPS nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (93).

Uzun süreli çalışmaların birinde, olanzapinle tedavi olan hastaların sadece %1'inde tardif diskinezi geliştiği bildirilmiştir. Olanzapinle tedavi olan hastalardaki diskinetik semptom sıklığı, ölçülen üç zaman noktasında haloperidolle tedavi gören hastalara göre istatiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür (66). Yine uzun süreli bir çalışma, sürdürüm tedavisi gereken hastalarda olanzapine bağlı tardiv diskinezi riskinin haloperidole göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir (94).

Kilo alımı:
Çalışmaların akut fazında, hem plasebo hem de haloperidolle kıyaslandığında olanzapinle 2 ila 3 kg civarında kilo alımı saptanmıştır. Kiloda en anlamlı artma tedavi öncesinde normal kilonun altında olanlarda gelişmektedir. Tüm veriler göz önüne alındığında, 2 günle 3.5 yıl arasında değişen tedavi ile hastaların %40.5'i, vücut kilolarının %7 veya fazlasını almışlardır (94).

Vital bulgular ve EKG:
Yüksek doz olanzapinle, önemsiz görülen ortostatik olarak kalp atımında artma bildirilmiştir. Plaseboyla kıyaslandığında %17 oranında baş dönmesi şikayeti

gelişmiştir. Ancak postural kan basıncı değişiklikleri değerlendirildiğinde istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Olanzapinin kan basıncına veya vücut ısısına belirgin etkisi yoktur. EKG'de klinik olarak anlamlı olmayan sinus ritminde artma, QT aralığında düşme bulunmuştur. Ancak, EKG analizine dayanarak, olanzapin tedavisi kalp atım gücünü veya ritmini olumsuz etkilememektedir (94).

Karaciğer enzimleri:
Karaciğer serum transaminazlarda geçici yükselme olanzapinle tedavi olan hastaların (n=2075) %9.4'ünde gözlenmiştir. Bu durum genellikle tedavinin ilk veya ikinci haftasında başlamaktadır. Hastalarda ortalama artış 34IU/L iken, 200IU/L üzerindeki değerler hastaların %2.1'inde gelişmiştir. Hastaların hiçbirinde klinik hepatit belirti veya bulgusu saptanmamıştır. Olanzapinle tedavi olan hastaların %0.2'si, haloperidolle tedavi olan hastaların %0.4'ü, 400IU/L üzerinde yükselme göstermişdir (94).

Hematoloji:
Hematolojik parametrelerin analizi kemik iliği üzerine olumsuz bir etki düşündürmemiş ve olanzapinle tedavi edilen şizofreni grubunda hiç bir hematotoksisite bulgusu gözlenmemişdir. Tüm veri tabanıda, daha önce klozapin tedavisiyle ilişkili hematotoksisite gelişen 32 hastada, olanzapinle tedavi olurken bu durum tekrarlamamıştır (94).

Serum prolaktin:
Olanzapin bazı hastalarda serum prolaktin seviyesinde yükselmeye neden olabilir. Tüm veriler ele alındığında, olanzapinle tedavi gören şizofreni grubunda ortalama yükselme normalin üst seviyesini hiç geçmemiştir ve haloperidolle kıyaslandığında yükselmeler hafif ve geçicidir (94).

Diğer:
Olanzapin tedavisi sırasında haloperidole göre sıklıkla gözlenen yan etkiler kilo alımı, ağız kuruması ve iştah artmasıdır (69). Olanzapin haloperidol veya plaseboyla kıyaslandığında epleptik nöbet riskinde artmaya neden olmamaktadır (66). Plaseboyla kıyaslandığında olanzapinle tedavi gören hastalarda, hafif sedasyon ve bazı antikolinerjik etki gözlenmektedir (94). Antikolinerjik yan etkiler, yüksek olanzapin düzeylerinde bile %15'in altındadır (69). Olanzapin klinik olarak akut psikotik hastalarda yararlı olabilecek sedasyon yapıcı etkisi, yüksek dozlarda daha belirgin olabilir (90).

Her ne kadar klozapinle tedavi gören 13, risperidonla tedavi gören 2 şizofrenik

hastada obsesif-kompulsif semptomların ortaya çıktığı bildirilmişsede, kontrollü bir çalışmada olanzapinle bu durum gözlenmemiştir (95).

SONUÇ

Son olarak tüm atipik antipsikotiklerde olduğu gibi, olanzapin de özellikle Türkiye gibi sosyal güvenlik şemsiyesinin herkesi kapsayamadığı ülkelerde fiyatının yüksekliğinden dolayı eleştirilebilir. Ancak, sağlık bakımı masrafları açısından tedavinin başlangıcındaki 6 haftada ve bu tedaviye cevap verenlerde 1 yıl süre içinde olanzapini haloperidolle kıyaslayan ekonomik değerlendirme çalışmalarında (96), hem yatan hem de ayaktan takip edilen hastaların genel tıbbi bakım masraflarında olanzapin kullanımıyla beraber azalma sağlandığının bulunmuş olması ile olanzapin tedavisinin yaşam kalitesini artırdığını göstermesi (69,97) ve şizofreni gibi kronik ve toplumsal çekilme ve kişilik yıkımı yapan bir hastalığın tedavisiyle, bu hastaların yeniden sosyalleşmeleri ve tüketici olmaktan kurtulup, üreticiliğe geçebilmeleri düşünülecek olunursa olanzapin'in fiyat yüksekliği hoş görülebilir kanısındayız.

Hem serotonin ve hem de dopamin reseptörleri üzerinde antagonistik etki gösteren olanzapin, hem klozapine benzer etki profili ile pozitif ve negatif belirtiler üzerinde etkili iken; hematolojik yan etkilerinin olmaması ona bir uygulamada üstünlük kazandırmaktadır. Olanzapin'in klasik antipsikotiklere göre daha etkili olması ve EPS v.b. gibi yan etkilerinin klasik antipsikotiklere göre az olması nedeniyle şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde önem kazanmaktadır.

BİPOLAR BOZUKLUKTA OLANZAPİN

Olanzapin, 2001 yılında tek başına akut mani tedavisinde ilk FDA onayı alan atipik antipsikotiktir. Daha sonra 2004 yılı başlarında da bipolar bozuklukta sürdürüm tedavisinde FDA onayı alan ilk ve tek atipik antipsikotik ilaçtır. Türkiye'de de her iki endikasyon için ruhsat alan yine ilk ve tek atipik antipsikotiktir.

Akut Mani Tedavisinde Olanzapin ve Plasebonun Karşılaştırılması:

Akut mani tedavisinde olanzapin ve plaseboyu etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırmak amacıyla üç hafta süreli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu çalışma. İki-dört günlük tarama döneminin ardından, uygun hastalar olanzapin (n=70) ya da plasebo (n=69) kullanacak şekilde randomize edilmiştir. Çift kör tedaviye günde bir kez 10 mg olanzapin ya da plasebo ile başlanmıştır. Tedavinin ilk gününden sonra, klinik endikasyona göre doz

arttırımına ya da indiriminin verilmiştir; doz arttınmlan birer kapsül ile gerçekleştirilmiş ve hastaların kullandıklan kapsüllerin sayısı 1-4 kapsül aralığı içerisinde kalmıştır. Protokoldeki birincil etkinlik ölçütü, Young Mani Değerlendirme Ölçeği toplam skorunda başlangıçtan son-noktaya kadar gerçekleşen değişimdir. Young Mani Değerlendirme Ölçeği'nde en az %50 azalma kaydedilen hastalarda, klinik yanıt alındığı düşünülmüştür. Sonuç olarak olanzapin grubundaki Young Mani Değerlendirme Ölçeği toplam skorundaki ortalama iyileşmenin, plasebo grubundaki iyileşme karşısında anlamlı bir üstünlük taşıdığı saptanmıştır. Klinik yanıt kriterlere dayanılarak, tedaviye yanıt oranının olanzapin grubunda (%48), plasebo grubuna göre (%24.2) anlamlı bir üstünlük taşıdığı gözlenmiştir. Olanzapin grubunda somnolans, başdönmesi, ağız kuruluğu, ve kilo alımı belirgin derecede daha sık görülmüştür. Olanzapin tedavisi gören hastalar ile plasebo tedavisi gören hastalar arasında, parkinsonizm, akatizi ve diskinezi açısından istatistiksel farklılık belirlemnemiştir. Olanzapin grubunda tedaviyi advers etkiler nedeniyle terkeden hasta kaydedilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, olanzapinin akut mani semptomlannı tedavi etmek açısından plasebo karşıslında anlamlı bir üstünlük taşıdığını ortaya koymaktadır (116).

Bipolar (BP) bozukluk yaşam boyu prevalansı %0.8 ile % 1.6 arasında değişen, kronik epizodik bir hastalıktır (1-3). Son birkaç on yıl içerisinde, bipolar bozukluğun manik fazımn farmakolojik tedavisinde büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Akut maninin kısa dönemli tedavisinde duygudurum dengeleyicileri (DDD) olarak adlandırılan üç ilacın -lityum, valproat ve karbamazepinin yetmediğini ve çoğu kez tipik antipsikotiklerin bu dönemde kullanılmak zorunda kalındığı herkes tarafından iyice bilinmektedir.

Ancak, manik hastaların önemli bir kısmının tek başlarına ya da değişik kombinasyonlar halinde DDD’ne yeterince yanıt vermedikleri ya da tedaviyi tolere etmekte güçlük yaşadıkları klinik bir gerçektir. Ayrıca DDD’nin tümünde düzenli monitörizasyon gerekmektedir.Yine bu ilaçlardan lityum için renal ve tiroid toksisite, BP hastalar tipik antipsikotiklerin EPS yan etkilerine aşırı derecede duyarlı olmalarından dolayı tipik antipsikotikler için tardif diskinezi ve nöroleptik malign sendrom gibi ciddi yan etkileri şizofreni grubundan daha sık görülmektedir. Dolayısıyla BP bozukluğun akut manik dönemi için yeni tıbbi tedavilere gereksinim bulunmaktadır. Yeni atipik bir antipsikotik olan klozapinin tedaviye dirençli şizofrenlerdeki başarısı, bu ilacın alışıldık tedavi stratejilerinin yanıt vermeyen BP hastalarda da kullanılması sonucunu doğurmuştur. Ancak, kontrollü çalışmalarda değerlendirilen hastaların sayısı az olduğu için, bu verilerin yorumlanması sırasında dikkatli olunmalıdır. Yine de,

hızlı döngülü hastalarda ve standart tedaviye yanıt vermeyenlerde klozapinin yararlı olduğu izlenimi edinilmektedir. Öte yandan, agranülositoz insidansının yüksek olması (yıllık oran=%0.8, klasik antipsikotiklere göre on kez daha yüksek) klozapinin bipolar hastalıktaki kullanımını kısıtlamaktadır. Üstelik klozapinin bipolar hastalıktaki kullanımını kısıtlayan başka yan etkileri de vardır (örn. aşırı salivasyon ve sedasyon ile epileptik nöbet v.b.). Risperidon'un da bazı çalışmalarda duygudurum dengeleyicileri ile kombine edildiğinde olumlu yanıtlar alınabileceğini sonucuna ulaşılmıştır.

Tedaviye yanıt veren hastalan (Young Mani Değerlendirme Ölçeği toplam skorunda en az %50 iyileşme gösteren hastalar) oranını belirlemeye yönelik analizin de gösterdiği gibi, olanzapin grubundaki yanıt oranı %48.6 iken, plasebo hastalarında yalnızca %24.2 olarak bulunmuştur. Mani tedavisine yörelik iki güncel çalışmada da benzer oranlar bildirilmektedir. Bowden ve arkadaşlarının çalışmasında yanıt oranlan divalproex için %48, lityum için %49 ve plasebo için ise %25 olarak bildirilmiştir. Ancak bu araştırmacılar manik semptomları değerlendirmek amacıyla Young Mani Değerlendirme Ölçeği yerine, Affektif Bozukluk ve Şizofreni Listesi (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia) manik sendrom alt ölçeğini kullanmışlardır. Manik semptomları değerlendirmek için Young Mani Değerlendirme Ölçeği'ni kullanan Pope ve arkadaşları valproat kullanan hastaların %54'ünde en az %50 iyileşme bildirmişlerdir. Çalışma popülasyonlarında ve kullanılan etkinlik ölçütlerinde farklılıklar bulunabileceği göz önüne alındığında, olanzapinin diğer duygudurum dengeleyicileri ile doğrudan karşılaştırıldığı çalışmalar, en uygun çalışmalar olacaktır. Manik bulgu ve semptomlar dikkate alındığında, olanzapinin Young Mani Değerlendirme Ölçeği'nin duygulanım semptomlarını ölçen iki maddesinde plasebo karşısında anlamlı ölçüde üstün olmaya çok yakın ve irritabilite maddesinde plasebodan anlamlı ölçüde üstün olduğu görülmektedir. Tipik antipsikotiklerin bipolar hastalığın sürdürüm tedavisinde depresif semptomlara yol açabilmektedirler. Depresif semptomlara yol açmaları, tipik antipsikotiklerin bipolar hastalığın özellikle sürdürüm tedavisindeki kullanımlarını kısıtlı kılmaktadır. Buna karşın, akut tedavi olanzapin ve plasebo gruplan arasında Hamilton depresyon ölçeği total skorları ve CGl'nı Bipolar Versiyonundaki depresyon şiddeti skorlar açısından anlamlı bir farklılık saptanamamış olması, olanzapinin bipolar bozukluktaki akut maninin kısa dönemli tedavisinde depresyojenik etkilerde bulunmadığını düşündürmektedir. Şizofreni ve komorbid depresif semptomlan bulunan hastalarda olanzapin ve haloperidolün karşılaştırıldıkları güncel bir çalışmada, olanzapinin depresif semptomları iyileştirmek açısından haloperidol karşısında belirgin bir iyileşme saptanmıştır.

Disforik Manide Olanzapin Kullanımı

Hem manik hem de depresif semptomların bir arada bulunduğu durumlar uzun yıllardır fark edilmiştir. Mani için DSM-IV kriterlerine uyan 86 hasta başvuru yaptıklarında içinde disforik mani için McElroy kriterlerinin olduğu bir protokol ile değerlendirilmiştir. Fransa'da Akiskal tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada manili örneklerin %37'si Mc Elroy kriterleri kullanıldığında disforik mani olarak teşhis edilmiştir.Tedavi, antipsikotiklerle kombine halde DDD kullanılarak klinik gereksinimine göre uygulandı. Çalışma boyunca basamaklı değerlendirmeler gerçekleştirildi. Kırk dört hasta (%51.2) disforik mani için McElroy kriterlerine uygundu. Söz konusu disforik hastalaruı 14'ü duygudurum dengeleyicilerle beraber olanzapin ile tedavi edildi. Tüm hastaların manik semptomlarında iyileşme oldu ancak olanzapin ile tedavi edilen hastalarda depresif semptomlar açısından diğer antipsikotiklerle tedavi edilen hastalardan daha fazla iyileşme vardı. Randomizasyonun olmaması bu çalışmanın metodolojik bir kısıtlamasıdır bu nedenle söz konusu bulgular ön bulgular olarak değerlendirilmelidir. Bu manik hasta popülasyonunda disforik semptomlar sıktır. DDD’le birarada olanzapin söz konusu hastalarda etkili olabilir (117).

Mani ve depresyon sıklıkla zıt kutuplar olarak değerlendirilmektedir. Bununla beraber bazı manik hastalarda aynı zamanda belirgin depresif semptomlarla da karşılaşılabilir, psikofarmakolojik alandan önce maninin üç evresi olduğunu tanımlamıştır. En şiddetli form olan üçüncü evrede psikotik semptomlar ve disfori belirgindir. Disforik ya da mikst mani Kraepelin tarafından kendi kitabı olan “Manik-Depresif Psikoz ve Paronoya”da tanımlanmıştır.

Karma maninin sık karşılaşılan bir sendrom olduğu ve depresif semptomların mani sırasında sıklıkla ortaya çıktığı açıktır. Bununla birlikte; bu gerçek, depresif semptomların yer almadığı mani değerlendirme ölçeklerinde yansıtılmamaktadır ve bu nedenle de söz konusu semptomlar şu an varolan araçlarla uygun şekilde değerlendirilemeyebilir. Maninin boyutlarını inceleyen Cassidy ve ark (1998) şu anki mani ölçeklerinden herhangi birinin maninin disforik yönünü değerlendirmeye uygun olduğunu düşünmüştür. Bununla birlikte; mani sırasında depresif semptomları olan yüksek hasta yüzdesi bu tip hastalan daha kesin bir biçimde değerlendirme gereksinimini yansıtmamıza neden olmuştur. Bu hastalarda intihar eğilimi fazladır. Söz konusu affektif durumlar mani ve depresyon için kullanılan geleneksel farmakoterapiye iyi yanıt veriyor gibi görünmemektedir. Mikst durumlar lityum tuzlarından ziyade antikonvülzanlara daha iyi yanıt verme eğilimindedir. Disforik hastalarda aynı zamanda saf manik hastalardan anlamlı olarak daha uzun hastanede kalma süresi de vardır.

Böylece disforik hastalarda iyileşme zamanının uzun olması sadece uygun tedavinin bulunmasıyla değil aynı zamanda da hastalığın fizyopatolojisiyle de ilişkilidir. İyileşmeye kadar geçen uzun süre bipolar bozuklukta daha kötü sonucu da beraberinde getirmektedir.

2000 yılında yayınlanan Uzman Uzlaşı Kılavuzları Serisinde lityum ve valproat, bipolar maninin tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Bununla birlikte, hastalar %40'a varan oranlarda bu iki tedaviye yetersiz yanıt vermektedir. Monoterapi başarılı olmadığında kılavuzlar kombine tedavileri önermektedir. Bazı yazarlar yakın zamanda bipolar mani için bu türden kombine tedavilerin kullanımım gözden geçirdiler. Lityum ve valproat kombinasyonunun sürdürüm tedavisinde diğer kombine tedavilere oranla daha iyi tolere edildiği ve daha etkili olduğu görüşü yaygındır.

OLANZAPİNİN İNTRAMUSKULER FORMU:

Şizofrenili akut psikotik hastaların hızlı trankilizasyonu genellikle tipik antipsikotik ajanlarla yapılır. Bu tedavinin amacı genellikle birkaç haftalık tedavi sonrası yanıt vermeye başlayan psikozu tedavi etmek değil, ajitasyonu kontrol altına almaktır. Akut psikotik hastalarda ajitasyonun tedavisi için atipik antipsikotik olanzapinin intramüsküler bir formu geliştirilmiştir.

Açık etiketli 2 çalışmada intramüsküler olanzapinle tedavi edilen hastalarda BPRS pozitif altölçek puanında başlangıca göre belirgin azalma görülmüştür. Olanzapinle intraınüsküler haloperidol ve İM plasebonun karşılaştırdığı çift kör bir klinik çalışmada, intramüsküler olanzapinle tedavi edilen hastalarda BPRS pozitif altölçek puanında başlangıca göre o anlamlı azalma saptanmıştır.

Şu anda Macaristan ve İsrail'de izni olan klozapin dışında, olanzapin'in ABD ve bazı diğer ülkelerde ve Risperdal Consta'ın da yine ABD ve ülkemiz de dahil bazı diğer ülkelerde ruhsatlandırıldığı bilinmektedir. Bunun dışında hiçbir atipik antipsikotik ilacın parenteral uygulama ruhsatı bulunmamaktadır. Bu da atipikler için büyük eksiklikti.

Bu yüzden "Hızlı Tankilizasyon" gereken çoğu akut psikotik ve/veya ajite hasta bu nedenle intramüsküler (IM) ya da intravenöz (İV) yolla tipik antipsikotikler ve/veya benzodiyazepinleri kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda da bu tür ilaçların, akut distoni, solunum depresyonu ve kardiyovasküler dengesizlik, özellikle de QTc ara1ığının uzaması gibi istenmeyen etkilerine sık rastlanmaktadır.

Ayrıca intramüsküler ve intravenöz tipik antipsikotikler pozitif belirtilere karşı erken etkililik göstermezler; akut ajite hastaların şiddet içeren çoğu davranışı psikotik ataklar sırasında ortaya çıktığı için, bu önemli bir özelliktir.

İntramüsküler olanzapinin şizofrenili akut ajite hastalarda pozitif belirtilere etkililiğini destekler niteliktedir. İntramüsküler olanzapinin pozitif belirtileri tedavi etmede intramüsküler plaseboya göre, enjeksiyondan sonra 2. saatten itibaren üstün olduğu ve bu farkın 24 saat boyunca korunduğu belirlenmiştir. Haloperidol karşılaştırmalı çalışmada da ilk 15 dakikada olanzapin'in ajitasyonu kontrolde üstünlüğü gözlenmiştir. Ayrıca tüm çalışmalarda intramüsküler olanzapinden oral olanzapine başarılı bir geçiş yapıldığı, geçişten sonra en az 2 gün ve en fazla 4 gün boyunca pozitif semptomlarda gelişmenin devam ettiği gözlenmiştir. Pozitif semptomlarda bu tutarlı ve ilerleyici düzelme, tedavinin erken evrelerinde pozitif belirtilerin düzeltilmesinde güvenilirliği doğrulamaktadır.

Dolayısıyla pozitif semptomlar sergileyen, akut ajite şizofrenili hastalar intramüsküler olanzapinle etkili bir şekilde tedavi edilebilir ve başarıyla oral olanzapin sürdürüm tedavisine geçirilebilir.

Atipik antipsikotiklerin kullanımında pozitif belirtilerde oluşan erken gerilemenin davranışsal ajitasyonda spesifik olmayan düzelmeye bağlı olduğu öne sürülebilirse de, pozitif belirti yoğunluğunda hızlı bir azalma, buna neden olan mekanizma ne olursa olsun klinik açıdan önemli olacaktır.

4-KETİAPİN

Giriş

İlk atipik antipsikotik klozapinin 1959'da bulunmuştur. Klozapinin etki düzeneği hala tam açıklığa kavuşmamıştır. Öne sürülen düşüncelerden biri, klozapinin ve benzeri atipik antipsikotiklerin, serotonin ile dopamin arasındaki fonksiyonel dengeyi düzenleyerek etki gösterdiğidir. Klozapinin D_2'ye bağlanma oranının düşük olması ve hiç EPS göstermemesi nedeniyle, ilaç başlangıçta bir antipsikotik olarak tanınmamış ve antipsikotik etkinlik için gerekli olduğu varsayılan profil ile karşılaştırıldığında defektif ya da 'atipik' bir profili olduğu düşünülmüştür. Klozapinin agranülositoza neden olduğu bulunmasıyla bir süreliğine klinik kullanımdan çıkarılmıştır. 1989'da, tedaviye dirençli hastalardaki etkinliğini gösteren önemli kanıtlara yanıt olarak yeniden kullanıma sunulmuştur. Bundan sonra yeni atipik antipsikotikler geliştirilmiştir

ve bu ilaçlar günümüzde klinik uygulamada kullanılmaktadır: risperidon, olanzapin, ketiapin, amisulprid, ziprasidon, sertindol, zotepin ve son olarak da aripiprazol. Bu ajanlardan hiçbirisinin agranülositoza yol açmaması klinik ortamlarda rutin olarak kullanılmalarına izin vermektedir. Tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında, bu yeni antipsikotikler de pozitif semptomları tedavi etmede en az onlar kadar etkili ve negatif semptomları iyileştirmede üstündürler. Ayrıca kognisyonun iyileştirilmesinde bu ilaçlar standart ajanlardan daha etkili olduğu görülmektedir. Atipik antipsikotikler tipik olarak, standart ajanlardan daha düşük EPS riski, geç diskinezi ve hiperprolaktinemiyle ilişkilidir. Bununla birlikte, farklı reseptör profillerinin bir sonucu olarak, atipik ajanlar farklı yan etki profilleri sergilerler. Sözgelimi, EPS gelişimi, risperidon, amisulprid ve olanzapin ile doza bağlıyken, ketiapinin tüm doz aralığında EPS görülme sıklığı plasebo düzeyinde kalmaktadır. Benzer şekilde, veriler amisulprid ve risperidon ile hiperprolaktineminin doza bağlı olduğunu düşündürürken, aynı düzeyde süren prolaktin yükselmesinin olanzapin ya da ketiapin ile ortaya çıkmadığını göstermektedir.

Ketiapin, ABD'de 1997 yılında Astra-Zeneca Farma tarafından "Seroquel" adıyla piyasaya verilen dördüncü atipik antipsikotiktir. Şizofreni tedavisinde yürütülen plasebo-kontrollü çalışmalarda, EPS ve serum prolaktin seviyeleri üzerindeki etkisi plasebodan farksız bulunmuştur. Ketiapin bir benzothiazepine olup kimyasal yapısı klozapin ve olanzapine benzemektedir.

Klozapinle ortak olarak, ketiapinin serotonin 5-HT_2 reseptörlerine yönelik afinitesi, D_2 reseptörlerine olduğundan daha fazladır ve histamin reseptörleri ile a-adrenoreseptörlerinde önemli etkinlik gösterir. Bununla birlikte, klozapinin tam tersine, ketiapinin muskarinik reseptörlere yönelik afinitesi düşüktür; bu da minimum intrensek antikolinerjik etkinliği ve benzodiazepin reseptörlerine yönelik düşük afiniteyi akla getirmektedir.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Ketiapin, bir dibenzotiazepindir. Ketiapinin kimyasal adı, 2-[2,.(4- dibenzo [bf] [1,4J tiazepin-ll-yl-l- piperazinil) etoksi-etanol fumarat (2: 1) (tuz) şeklindedir. Moleküler formülü, C42HSON604S2,C4H404'tür ve moleküler ağırlığı 883.11'dir.

FARMAKODİNAMİĞİ

Ketiapin'in serotonin 2 ve 6 (5-HT_2 ve 5-HT_6), histamin tip 1 (H_1) ve 1, ve 2 adrenerjik reseptörlere yüksek affinitesi varken; dopamin tip 2 (D_2)'e orta derece de ve düşük düzeyde dopamin tip 1 (D_1) ve çok düşük düzeyde dopamin

tip 4 (D_4) ve muskarinik tip 1 (M1) reseptörlerine affinitesi vardır. Bununla beraber ketiapin'in reseptör antagonizması diğer antipsikotiklere nazaran çok az olduğundan, EPS yan etkisine yol açmaz.

Amfetaminle indüklenen davranış bozukluklarına ilişkin durumlar, antipsikotik etkinlik için güvenilir klinik öncesi göstergeler sağlamaktadır. Bunlar ve antipsikotik etkinliğe yönelik çeşidi başka hayvan modellerini kullanan çalışmalar, ketiapinin klozapine en azından eşdeğer etkinliği saptamıştır. Negatif semptomlar sosyal izolasyon durumları kullanılarak modellendirilmişur. Java maymunları ve sıçanlardan oluşan bu modellerde, ketiapin, etkilenen hayvanlarda sosyal izolasyonu düzeltmiştir; bu bulgular negatif semptomlar üzerindeki yararlı etkiyle uyumludur.

Ketiapin, EPS indüksiyonundan sorumluluğu belirleyen modellerde kapsamlı olarak test edilmiştir. Bu çalışmalar EPS için düşük bir potansiyel göstermekte ve klinik uygulamada antipsikotik etkilerin EPS'den bağımsız olacağını ileri sürmektedir.

Reseptöre bağlanma çalışmaları, klozapin gibi, ketiapinin de klinik olarak etkili dozlarda D_2'ye bağlanma oranının düşük olduğunu ortaya koymakladır; bu da EPS'ye yol açma eğiliminin düşük olduğunu göstermektedir. Günde 300, 600 ya da 700 mg ketiapin alan dört hastada yapılan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (single photon emission computed tomography; SPECT) görüntülemesinde D_2'ye bağlanma oranının; 300 mg/gün için %0, 600 mg/gün için %26 ve %28 ve 700 mg/gün için %24 olduğu bildirilmiştir. İn vitro teknikler, ketiapinin, beynin striatal bölgelerinden çok, limbik bölgelerine yönelik selektivitesini göstermek için kullanılmıştır, bu da antipsikotik etkinlik ve EPS de göreceli olarak bağımsız olmaya uymaktadır. Klozapin gibi, ketiapin de striyatal 'A9' nöronları etkilemeksizin, selektif olarak limbik 'A10' dopaniinerjik nöronlan bloke etmektedir. Erken gen ürünü c-fos ekspresyonu, bir antipsikotiğin etki bölgesi için ek bir gösterge sağlar. Klozapine benzer şekilde ketiapin de, limbik ve frontal bölgelerde c-fos ekspresyonunu selektif olarak indüklemektedir; bu da hem antipsikotik etkiyle hem de EPS'den sorumluluğun düşük olmasıyla tutarlıdır. Limbik selektivite ve düşük oranda D_2'ye bağlanma paternine uygun olarak, ketiapin EPS indükleme sorumluluğunu önceden belirleyici hayvan modellerinde başarıyla kullanılmıştır. Ayrıca, ilaç ayırımı durumu kullanılarak test edilen sincap maymunlar, klozapini olanzapin, risperidon ve haloperidolden ayırabilmelerine karşın, ketiapini klozapinden ayırt edememişlerdir.

FARMAKOKİNETİK

Ketiapin, oral yoldan alındıktan sonra hızla absorbe olur, plazma doruk konsantrasyonlarına 1-1.5 saat sonra ulaşılır. Ketiapinin absorbsiyonu gıda alımından etkilenmez. İlaç, plazma proteinlerine orta derecede (yaklaşık %80) bağlanır. Yarı ömrü yaklaşık 7 saattir. Fakat reseptör etkileri en az 12 saat sürer ve bu yüzden günde 2 kere verilebilir. Ketiapin 'ın birçok metaboliti vardır ve çoğu inaktiftir. Ketiapin, asıl olarak hepatik enzimlerden CYP 3A4'le metabolize edilirken, daha az da CYP 2D6 üzerinden metabolize olur, atılımı ise, inaktif metabolitler şeklinde, birincil olarak (%73) renal yoldan olur. Ketiapinin farmakokinetiği, ırk, cinsiyet ya da sigara kullanımından etkilenmez.

Ketiapinin ortalama oral klirensi; genç hastalarla karşılaştırıldığında, yaşlı hastalarda %30-50 oranında ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda %25 oranında azalabilir. Dolayısıyla bu popülasyonlarda düşük dozlar yeterli olabilir. Buna karşılık, renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

TERAPÖTİK ENDİKASYONLARI

Akut şizofrenik, şizoafektif bozukluk, sekonder psikozlar ve diğer psikotik bozukluklar akut manide etkili ve emniyetli olduğu değerlendirilmiştir. Ketiapin pozitif belirtiler üzerine en az haloperidol ve klorpromazin kadar etkili, negatif belirtiler üzerine ise plosebodan daha etkili olduğu görülmüştür. Tedaviye dirençli hastalar üzerine etkisi konusunda henüz yeterli bilgi yoktur.

DOZAJ VE UYGULAMA

Günde iki kez 300mg/gün dozda verilmelidir. Ketiapin 300-750mg/gün dozunda etkin olduğu; günde iki kez verilmesi yeterli olduğu bildirilmiştir.

KLİNİK ETKİLİLİK

Günümüzde, haloperidol gibi şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlar, olguların yüksek bir oranında etkilidir, ancak özellikle semptomları ağır bir şekilde yaşayan hastalarda sıklıkla istenmeyen etkilere neden olur. Bu advers etkilerin en belirgini, hasta uyumsuzluğuna yol açan ekstrapiramidal semptomlardır (EPS), ancak serum prolaktin seviyelerinin yükselmesi (jinekomasti, amenore, empotans ve uzun dönemde osteoporoz) gibi rahatsız edici ve sıkıntı verici semptomlara da yol açabilir.

Ketiapin ile yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalar, ketiapinin şizofreni tedavisinde etkili olduğunu ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği'nde (BPRS) ortalama 6 ile 10 puanlık düşüşe yol açtığını göstermiştir. Ayrıca

ketiapin, şizofreninin pozitif ve negatif semptomların tedavisinde en az klorpromazin kadar etkilidir (Peuskens & Link, 1997). Ketiapin, plasebo ile karşılaştırıldığında da, 150 ile 750 mg/gün doz aralığında tutarlı etki göstermiş ve etkisi, günümüzde şizofreni tedavisinde kullanılan standart ilaçlardan biri olan haloperidolün 12mg/günlük dozuyla kıyaslanabilir düzeyde bulunmuştur (Arvanitis ve ark. 1997).

Ketiapin, hem EPS (Richardson ve ark. 1991) hem de prolaktin (Zelaschi ve ark. 1996) seviyelerinde yükselmeye yol açan standart antipsikotiklerin aksine, özellikle ne EPS'ye (Arvanitis ve ark. 1997) ne de prolaktinde (Borison ve ark. 1996; Small ve ark. 1997) sürekli yükselmelere yol açmadığı için hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir (Arvanitis ve ark. 1997; Small ve ark. 1997).

Çünkü, selektif olarak A10 mezolimbik dopaminerjik nöron sistemi inaktif hale getirir ancak bir depolarizasyon mekanizması ile EPS ile ilişkili olan A9 nigrostriatal dopaminerjik nöronları inaktive etmez.

Akut şizofrenide plasebo kontrollü çalışmalar:
Ketiapinin akut şizofreni tedavisindeki etkililiği, kontrollü üç çalışmada gösterilmiş ve hem plasebodan üstünlüğü hem de klinik olarak anlamlı düzelmeyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu üç çalışma da, DSM III-R'de tanımlanan, kronik ya da subkronik şizofreni nin akut alevlenme dönemindeki hastalarla yapılmış ve çift-kör koşullar altında, hastalara rasgele yöntemle, ketiapin, plasebo ya da haloperidol verilmiştir. Small ve ark rasgele yöntemle, düşük doz ketiapini, 250mg/gün'e varan esnek dozlarda; yüksek doz ketiapini, 750 mg/gün'e varan esnek dozlarda verdikleri; ya da plasebo uyguladıkları 286 hasta üzerinde çalışmışlardır. Borison çalışması, 109 hastayı kapsayan, 750 mg/gün'e varan esnek dozlarda ketiapini plasebo ile karşılaştıran bir çalışmaydı. Arvanitis ve Miller, yürüttükleri yedi kollu, karşılaştırmalı denemede, hastalara rasgele yöntemle ketiapinin beş sabit dozundan birine (75mg/günden 750mg/güne kadar), 12mg/gün dozunda haloperidole ya da plaseboya randomize etmişlerdir. Çalışmaların üçünde de hastalar alü hafta süreyle tedavi edilmiş; psikopatoloji ve genel işlevsellik, Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Qlcegi (Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS), Klinik Global İzlenim (Clinical Global Impression; CGI) ve Negatif Semptom Değerlendirme Listesi (Schedule for the Assessment of Negative Symptoms; SANS) kullanılarak haftalık olarak derecelendirilmiştir. Bu denemelerdeki tüm olgular akut hasta olup, tipik olarak uzun süreli hastalık öyküleri mevcuttu, birden çok kez hastanede yatmışlardı ve geçmişte dikkat çekici bir oranda antipsikotik ilaçlara maruz kalmışlardı. 8u tip hastalar, klinik uygulamada rutin olarak karşılaşılanlardan daha fazla oranda

tedaviye yanıt vermeyen bir popülasyonu temsil etmektedir (Arvanitis ve Miller, 2002).

Uluslararası, 6 haftalık, çok merkezli, çift-kör, randomize, paralel gruplu araştırma çalışması, kronik ve subkronik şizofrenide (DSM-III-R) akut alevlenmeleri olan ve hastanede yatan 448 hastada ketiapin ve haloperidolü (sırasıyla, günlük toplam ortalama 455 ve 8mg dozlarında) karşılaştırmıştır. Bu araştırma, etkinlik yönünden eşdeğerliliklerini ve özellikle ekstrapiramidal semptomlar (EPS) ve serum prolaktin seviyeleri açısından tolerabilite profillerinin doğasını belirlemek amacıyla yürütülmüştür. Hem ketiapin hem de haloperidol, Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) skorlarında ve Klinik Global İzlenim (CGI) Hastalık Şiddeti ve Global İyileşme skorlarında belirgin bir düşüş sergilemiştir. 42. Günde toplam PANSS skoru ketiapin grubunda -18.7 ± 1.63 ve haloperidol grubunda -22.1 ± 1.63 oranında düşmüştür ($P= 0.13$, tedavi-arasında). Simpson Skalası ve Anormal İstemdışı Hareket Skalası skorlarındaki belirgin farklılıkların da ortaya koyduğu üzere, ketiapin EPS yönünden haloperidolden daha iyi tolere edilmiştir ($P<0.05$). Her iki gruptaki hastaların da başlangıçtaki serum prolaktin konsantrasyonlarının yüksek olmasına rağmen, ketiapinle tedavi edilen hastaların ortalama serum prolaktin konsantrasyonu (16.5 µg/l kadar) düşerken, haloperidol ile tedavi edilen hastalarda (5.9 µg/l kadar) yükselmiştir (Copolov DL, Link CGG ve Kowalcyk B:).

Sonuçta, Ketiapinin, haloperidol ile karşılaştırılabilir bir etkinliğe sahip, etkili ve iyi tolere edilen bir antipsikotiktir ve haloperidolün prolaktin ve EPS üzerindeki etkilerini taşımamaktadır.

Pozitif semptomlara karşı etkinlik:
Small ve ark ile Arvanitis ve Miller'in çalışmalarında BPRS pozitif semptomlar kümesinde yapılan ek inceleme, bu sonuçlan doğrulamakta ve ketiapinîn intrensek antipsikotik etkililiğiyle ilgili olarak klinisyenlere ayrıca bir kanıt sunmaktadır. Psikopatoloji.puanlanndaki bu düzelmelere, genel fonksiyonda gözlenen anlamlı düzelmeler eşlik etmiş, CGI ölçeğindeki puanlarla ölçülen bu düzelmeler klinik anlamlılık için ek kanıt oluşturmuştur.

Negatif semptomlara karşı etkinlik:
Çalışmaların üçünde de, SANS ile ölçülen negatif semptomlar ketiapin ile düzelmiş ve farklı zaman noktalarında plaseboya karşı istatistiksel anlamlılığa ulaşılmıştır. Akut şizofreni çalışmalarında, negatif semptomlar üzerindeki etkilerin değerlendirilmesi çeşidi zorluklar yaratmakta, ayrıca, farklı

derecelendirme ölçeklerinin kullanılması, ajanlar arasındaki karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Diğer atipik ajanlarla yapılan çalışmalarda PANSS kullanımına eğilim gösterilmiştir, dolayısıyla, negatif semptomlardaki düzelmenin boyutunu başka atipik antipsikotiklerde elde edilenlerle karşılaştırmak için negatif semptom düzelmesinin PANSS negatif alt ölçeğiyle derecelendirildiği ketiapin çalışmalarının araştırılması gerekmektedir. Ketiapinin akut şizofreni deki negatif semptomlar üzerine olan etkisinin, diğer atipik antipsikotiklerle elde edilenlerle karşılaştırılabilir düzeyde olduğu görülmektedir.

Karşılaştırmalı çalışmalar:
Peuskens ve Link ketiapin ile klorpromazini her ikisinide 750mg/gün'e varan esnek dozlarda uygulayarak karşılaştırmış, BPRS, PANSS "negatif semptom alt ölçeği" ve CGI "hastalık şiddeti" puanlanndaki değişikliklerin de gösterdiği gibi, ketiapinîn akut şizofreni deki semptomları düzeltmede en az klorpromazin kadar etkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca, çalışmadaki herhangi bir zaman noktasında, başlangıçtakine göre "%50 düzelme" şeklinde, önceden tanımlanmış olan yanıt ölçütü kullanıldığında, ketiapin istatistiksel açıdan, klorpromazinden daha yüksek yanıt oranıyla ilişkiliydi. Bu görece zorlayıcı . ölçüt kullanıldığında, ketiapin %65'lik yanıt oranıyla ilişkiliydi, buna karşılık klorpromazin grubundaki oran yalnızca %53'tü; bu fark istatistiksel (p= 0.04) ve klinik açılardan anlamlı bulundu (Peuskens ve Link).

Copolov ve ark. akut şizofrenili 448 hastada, ortalama günlük 455mg dozda uyguladıkları ketiapini, haloperidol (8mg/gün) ile karşılaştırmışlardır. PANSS toplam puanı ve yanıt veren hasta oranlarıyla yapılan ölçümlerde, iki grubun semptomlarında da anlamlı düzelmeler gözlenmiştir. Bu etkinlik ölçümlerinde, iki tedavi grubu arasında istatistiksel açıdan hiçbir anlamlı fark bulunmamış; bu da iki tedavinin etkililik açısından eşdeğer olduğunu düşündürmüştür (Copolov ve ark.).

Ketiapine yanıt veren hastaların oranı haloperidole yanıt verenlerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DSM-IV'e göre psikotik bozukluk tanısı olan ve ayaktan tedavi gören 728 hasta üzerinde yapılan, dört ay süreli, çok merkezli, rasgele yöntemli ve açık-etiketli bir çalışmada ketiapinin (ortalama doz, 253-9mg/gün) en az risperidon (ortalama doz, 4.4mg/gün) kadar etkili olduğu bulunmuştur.Bu çalışma, şizofreni, şizoafektif bozukluk, bipolar I bozukluk, majör depresif bozukluk, sanrısal bozukluk ve Alzheimer demansı tanısı konulan hastalan kapsamıştır. İki tedavide de, PANSS puanında ve onun "negatif ve "pozitif" alt ölçeklerinde benzer düzelmeler görülmüştür.

Ölçümlerden hiçbirinde iki tedavi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Özet olarak, karşılaştırmalı çalışmalar ketiapinin en az haloperidol ve klorpromazin gibi, geçerliliği kanıtlanmış, geleneksel antipsikotiklere eşdeğer etkinliği olduğunu ortaya koymaktadır. Karşılaştırmalı bir çalışmada, risperidonunkine eşdeğer etkililik analizi, ketiapin ile şizofreni klinik denemelerde gözlenen yanıt oranlarının ve düzelme boyutlarının, olanzapin için bildirilenlere yakın olduğunu göstermiştir. Bu durum, söz konusu olan çeşitli ajanlarla elde edilen etkililiğin büyük ölçüde birbirine benzediği şeklindeki bir genel sonuca uymaktadır.

Kısmi yanıt veren hastalardaki etkinlik:
Şizofreni hastalarının yaklaşık %30'u geleneksel ajanlara tam olarak yanıt verememektedir; hastaların anlamlı pozitif ya da negatif semptomları kalmaktadır. En uygun şekilde kısmi yanıt verenler olarak tanımlanan bu hastalar, sık sık hastanede bulunduklarından nedeniyle çoğunlukla 'döner-kapı hastaların' olarak adlandırılmaktadır. Kısmi yanıt veren hastalar, tedavide önemli güçlükler yaratmakta, büyük miktarda ek tedavi masraflarına yol açmakta ve başarısız tedavi ile sonlarıma eğilimi göstermektedir.

Bir çalışmada, ketiapinin, kısmi yanıt verenler popülasyonunda özel bir etkinliği olabileceğini göstermiştir Bu çalışma, günlük 20 mg flufenazinle yapılan dört haftalık tedaviye tam olarak yanıt vermeyen şizofreni hastalarında ketiapin ile haloperidolun karşılaştırıldığı, çift-kör, rasgele yöntemli bir çalışmadır. Bu popülasyonun zorlayıcı yapısı göz önünde bulundurularak, rasgele yöntemli tedaviye yanıt ölçütü, sekiz haftalık rasgele tedavi sonrasında PANSS toplam puanında öncelikle >%20'lik düzelme olarak tanımlandı. Ketlapine (600 mg/gün) verilen yanıt oranının haloperidol (20mg/gün) ile elde edilenden anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, haloperidol tedavisiyle karşılaştırıldığında, ketiapin tedavisi PANSS toplam puanında sayısal anlamda daha fazla düzelmeyle sonuçlanmıştır. Bu durum, ketiapinin en zorlayıcı popülasyonda, haloperidolden daha etkili olduğuna yönelik yoruma uymaktadır.

Uzun dönem verileri:
Ketiapin ile yapılan açık-etiketli uzatma çalışmalan, ilacın uzun dönemdeki etkinliği ve tolerabilitesiyle ilgili değerli bilgiler sunmaktadır. Kısa bir süre önce, Rak ve Raniwalla, daha önce yapılan akut çalışmalardan birinde ketiapine yanıt veren ve bir yıla varan süreyle ketiapin tedavisine devam eden 267 hastadaki ilerlemeyi bildirmişlerdir. Sonuçlar, tedaviye ilk yanıtı veren hastalarda hem BPRS hem de CGI hastalık şiddeti puanlarıyla ölçülen ketiapin

etkinliğinin yanı sıra, tedavinin başlangıcındaki iyi tolerabilitenin de en az bir yd süreyle idame ettirildiğine yönelik umut verici kanıtlar sunmaktadır (Rak ve Raniwalla).

Şizofreninin Özgül Alanlarında Etkinlik:

Saldırganlık:
Saldırganlığı ya da düşmanca davranışları olan hastaların tedavisi, klinisyenler için önemli zorluklar yaratabilir. Geleneksel antipsikotikler, hatta sedatif özellikleri olanlar bile, istenmeyen EPS indüksiyonu, özellikle de akatizi ve disforiyle çoğu kez saldırganlık ve düşmanca davranış sorunlarına neden olmaktadır. Bu nedenle, ketiapin gibi atipik antipsikotikler, akatizi ve başka bir EPS indüksiyonu olmaksızın antipsikotik etkinlik gösterdiğinden, saldırganlık ve düşmanca tutumu bulunan hastaların tedavisine özellikle uygun olabilir.

Klozapinin psikotik huzursuzluğu bulunan ve saldırgan popülasyonlardaki özel yararlılığına ilişkin bildirimler sunulmaktadır. Arvanitis ve Miller tarafından yapılan doz-aralığını belirleme çalışmasının bir analizi, saldırganlık ve düşmanca tutum üzerindeki bu yararlı etkilerin ketiapin ile de paylaşılabileceğine yönelik ilk kanıtı oluşturmaktadır. Ketiapin; BPRS saldırganlık maddesi, düşmanca davranış kümesi ve BPRS Faktör V'ten oluşan, saldırgan ve düşmanca tutumla ilgili üç ölçümdeki puanlan anlamlı derecede düzeltmiştir. Dikkate değer bir biçimde, pozitif semptom puanındaki düzelme ayarlamasından sonra bile, ketiapin ile plasebo arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kalmış; bu da saldırganlıktaki söz konusu düzelmenin yalnızca genel olarak pozitif semptomlardaki düzelmeleri yansıtmadığını düşündürmüştür. Tersine, psikotik bozukluk bulunan hastalarda geleneksel tedavi seçeneği olan haloperidol, pozitif semptomlardaki düzelmeler dışında anlamlı düzeyde faydalı bulunmamıştır. Ek olarak, düşmanca tutum kümesindeki düzelmeler Schneider ve ark. tarafından, psikotik bozukluklar nedeniyle 52 hastaya varan dönemlerde ketiapin tedavisi gören ve Alzheimer hastalığı bulunan 80 yaşlı denekten oluşan bir kohortta bildirilmiştir. En yüksek düzelme derecesi, başlangıçta düşmanca tutum puanı en yüksek olan deneklerde görülmüştür. Bu analizler, huzursuzluğu bulunan ve saldırgan hastaların tedavisinde ketlapinln özel bir yararı olabileceğine yönelik ilk değerli kanıtları sunmaktadır (Arvanitis ve Miller).

Afektif semptomlar:
Afektif semptomlar, özellikle de "depresyon", şizofreni de yaygın olarak görülmelerine karşılık, antidepresan ya da antipsikotik tedavilere çoğunlukla sınırlı yanıt vermeleri nedeniyle anlamlı bir klinik sorunu temsil etmektedir.

BPRS duygudurum kümesi (depresif duygudurum, gerginlik, suçluluk hissi ve anksiyete için BPRS maddelerindeki birleşik puan), şizofrenideki depresif semptomların şiddetiyle ilgili basit, ama yine de sağlam bir ölçümdür. Yukarıda daha ayrıntılı olarak tanımlanan plasebo kontrollü çalışmalardan ikisinde, ketiapin, BPRS duygudurum kümesindeki puanlan plasebodan daha anlamlı bir dereceye yükseltmiştir; bu da ketiapinin duygudurum üzerindeki yararlı etkisi konusunda ilk umut verici kanıttır. Ayrıca Purdon ve ark. DSM-lV'e göre şizofreni tanılı 25 hastada gerçekleştirdikleri altı aylık bir karşılaştırmalı çalışmada; haloperidolun tersine, ketiapinin, depresif semptomların şiddetine ilişkin geçerliliği kanıtlanmış ölçümlerden biri olan Beck Depresyon Envanteri'nde (BDI) başlangıca göre anlamlı biçimde düzelmeyle ilişkili olduğunu ($p<0.004$) göstermişlerdir (Purdon ve ark.).

Dolayısıyla, geleneksel antipsikotiklerin tersine, ketiapinin şizofrenideki depresif semptomları hafifletmede etkili olabileceği yönünde umut verici kanıtlara sahibiz. Ketiapin standart tedavilerle karşılaştırıldığında, minimum distoni ve akatiziyle ilişkili bulunduğundan; bu durumun semptomlarda iyileşme şeklinde sonuca yansıyacağı tahmininde bulunmak da akla yatkın olacaktır.

Bilişsel İşlevler

Bilişsel fonksiyonlarda bozulma, şizofreninin zayıf sosyal fonksiyonlarda zayıflamaya ve başarısız tedavi sonlarurruna yolaçan tanımlanmış bir durumudur. Eksiklikler, bilişsel fonksiyonun hemen her alanında, ama özellikle "hafıza", "dikkat" ve "üst düzey fonksiyon" alanlarında ortaya çıkar. Geleneksel antipsikotikler, bilişsel defisiti şiddetlendirebilir, ancak atipik antipsikotik ilaçların şizofreni de görülen bilişsel bozuklukları iyileştirebileceği ya da sürmekte olan kötüleşmeyi durdurabileceği yönünde gittikçe artan bir iyimserlik bulunmaktadır. Plasebo düzeyindeki EPS; antikolinerjik reçete gereksiniminde azalmaya, bu da öğrenme ve hafızanın etkilenmemesine yol açabilir. Bu sırada 5-HT_2 reseptör antagonizmi de, dopamin blokajının etkilerinin yok edilmesinde ya da bilişsel fonksiyonun doğrudan düzeltilmesinde önemli rol oynayabilir.

Kısa dönemli iki çalışma, ketiapinin şizofreni deki bilişsel bozukluk üzerinde yararlı etki gösterdiğine yönelik ilk umut verici kanıtlan sağlamaktadır. Sachs, Sürekli Performans Testi (Continuous Performance Test; CPT) ile ölçüm yaparak dikkatte anlamlı düzelme olduğunu göstermiş; Fleming ve ark. ise, "üst düzey fonksiyon" testlerinde (P ve Sözel Akıcılık Denemeleri) düzelmeye eğilimle birlikte, "dikkat" ve "öğrenme"de anlamlı düzelme gözlemişlerdir (Sachs, Fleming ve ark.).

Ketiapinin şizofrenideki bilişsel bozukluk üzerindeki yararlı etkilerine ilişkin ek kanıtlar, her biri altı ay süren, çift-kör yöntemli iki çalışmadan elde edilmiştir. Velligan ve ark., 58 hastadan oluşan bir grupta, ketiapinin (600mg/gün) standart testler alan üst düzey (sözel akıcılık) ve hafıza fonksiyonu (geç paragraf anımsama) performansını artırmada haloperidolden (12mg) anlamlı derecede üstün olduğunu göstermiştir. Haloperidolun tersine ketiapin, bilişsel performans küme ölçümünde, gruplar arasında klinik açıdan önemli olabilecek ortalama fark -ile performansı anlamlı düzeyde düzeltmiştir. İleri analizler, ketiapin ile bilişsel perfomans üzerinde kaydedilen düzelmelerin, yalnızca semptomlar ve yan etkilerdeki değişikliklerle ya da antikolinerjik kullanımıyla ilişkili olmadığını göstermiştir (Velligan ve ark.).

Ketiapin ve şizofreni deki klinik uygulamalarının gözden geçirilmesi Purdon ve ark. 25 hastadan oluşan ayrı bir kohortta, sözel muhakeme ve akıcılık, sözel ve sözel olmayan, materyali hemen anımsama, üst düzey fonksiyon ve vazo-motor becerileri de kapsayan çeşidi bilişsel fonksiyon alanlarında ketiapin ile düzelmeler ortaya koymuşlardır. Tersine, klinik durumdaki düzelmelere karşın haloperidol ile tedavi edilen kontrol grubu, bilişsel performansta hiçbir özgül düzelme göstermemiştir. Dolayısıyla ketiapinin yalnızca, kognisyon üzerinde geleneksel ajanlarla ortaya çıkabilecek negatif etkilerden yoksun olmadığı, aynı zamanda şizofreni deki bilişsel bozukluğun çeşitli alanlarında anlamlı düzelmelerle de ilişkili olabileceğine yönelik kanıtlar bulunmaktadır. İlacın bu özellikleri toplumsal, mesleki ve kişisel işlevlerde uzun süreli faydalarla sonuçlanmaktadır (Purdon ve ark.).

Üretici firma, ketiapin dozunun, hastanın klinik yanıtına ve ilacı tolerabilitesine bağlı olarak 150-750mg/gün aralığında ayarlanabileceğini önermektedir. Açık-etiketli uzun süreli takip çalışmalarında kullanılan ortalama ketiapin dozunun 478 mg/gün olması ilgi çekicidir; bu da klinisyenlerin dozu titre edebildikleri durumlarda, ketiapinin yüksek dozlarını reçete ettiklerini düşündürmektedir. Klinik uygulamadaki bu eğilime destek, kısa süre önce yapılan haloperidol-karşılaştırma denemelerinden gelmiştir. Bu denemelerde 600mg/gün dozda uygulanan ketiapin, tedaviye verilen anlamlı derecede fazla yanıtla ve bilişsel fonksiyonda görülen düzelmelerle ilişkili bulunmuştur. Bu durum, 300-450mg aralığındaki dozlara yeterli yanıt vermeyen ve yan etki görülmeyen hastaların, dozun 600-750mg/gün ya da daha fazlasına yükseltilmesinden EPS'ye ya da prolaktin yükselmesine yol açmasızın fayda görebileceklerini göstermektedir.

Klinik karşılaştırma programı, ketiapinin plasebodan açıkça daha üstün, etkili bir antipsikotik olduğuna yönelik tutarlı kanıtlar sağlamıştır. Ketiapin ile

görülen düzelmeler klinik açıdan anlamlıdır ve ketiapinin en az geleneksel tedaviler ve alternatif atipik ajanlar kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca günümüzde, ketiapinin depresif semptomlar, saldırganlık, düşmanca davranış ve bilişsel bozuklukta özgül etkililiği olduğuna yönelik kanıtlar ortaya konulmaktadır. Son olarak, önemli ve iyi tasarlanmış çalışmalar, ilacın, önceki antipsikotik tedavilere tam olarak yanıt verememiş hastalarda haloperidolden daha üstün olduğunu gösteren kanıtlar sağlamıştır.

DİKKAT EDİLMESi GEREKEN HUSUSLAR VE YAN ETKİLER:
Ketiapin SSS dışında KVS (postural hipotansiyon, kalp hızında çok az bir artış) ve GİS (konstipasyon) üzerine çok az etkilidir. Ketiapin'in en sık yan etkileri somnolans, postural hipotansiyon, başdönmesi olmasına karşılık, iyi bir doz ayarlaması ile bu yan etkiler asgariye indirilebilmektedir. EPS'e plasebodan daha fazla neden olmaz. Geçici ve orta düzeyde kilo alımı ve karaciğer transaminazlarında geçici yükselme görülebilir. Kemik iliği supresyonu görülmemiştir. EKG'de QTc aralığı uzaması diğer dopamin reseptör antogonistlerinden fazla değildir. Ketiapin, rutin EKG ya da kan değerlerinin izlenmesine gerek duyulmaksızın, genel olarak iyi tolere edilmekte, ayrıca vücut ağırlığı minimum etki göstermektedir.

Güvenilirlik ve tolerabilite:

EPS:
Toplam 2035 hasta üzerinde yapılan, yedi ayn kontrollü denemeden elde edilen verilerin birleştirildiği, ketiapin klinik deneme programındaki EPS prevalansı, bir dizi ölçüm kullanılarak değerlendirilmiştir.

Arvanitis ve Miller tarafından yapılan doz aralığını belirleme çalışmasında, ketiapinin bütün dozlarında antikolinerjik ilaç tedavisine duyulan minimum gereksinimle gösterilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalar bir bütün olarak ele alındığında, antikolinerjik ilaçlar ketiapin alan hastaların %8.6'sına; plasebo verilen hastaların ise %12.6'sına verilmiştir. Advers olay olarak EPS gelişimi, plasebo kontrollü çalışmalarda aynı şekilde görülmüştür; ketiapin ile tedavi edilen hastalar advers olay olarak plasebo verilen hastalardan daha az EPS bildirmişlerdir. Ketiapinin en yüksek dozlarında bile, tutarlı biçimde plasebo düzeyinde gelişen EPS, diğer antipsikotiklerle görülen durumlarla açdtça çelişmektedir. Özellikle, olanzapin ve risperidon ile EPS gelişiminde doza bağlı bir artış olduğuna yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Haloperidole karşı yapılan karşılaştırmalı çalışma, ketiapin ile EPS gelişiminin, haloperidolden anlamlı ölçüde düşük olduğunu ve ketiapin verilen hastalarla karşılaştırıldığında,

haloperidol verilen anlamlı derecede fazla hastanın istenmeyen olay olarak akatizi, distoni yaşadığım doğrulamıştır. Ayrıca, ketiapin ile tedavi edilen hiçbir hasta EPS nedeniyle tedaviyi bırakmamasına karşın, haloperidol ile tedavi edilenlerin %4.4'ü tedaviyi bırakmıştır. EPS açısından ketiapinin haloperidole olan açık üstünlüğü, kısmi yanıt veren hastalarla yapılan çalışmada da belirgin biçimde görülmüş; haloperidol verilenlerle karşılaştırıldığında, ketiapin ile tedavi edilen anlamlı ölçüde az sayıda denek, EPS tedavisi nedeniyle antikolinerjik ilaca gereksinim duymuştur Bu klinik bulgular, ketiapin ile striatumda D_2 reseptörüne bağlanma oranının düşük okluğunu gösteren beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçlarına uymaktadır.

Yüksek risk grubunda

Genel şizofrenik popülasyonda, yaşlılar, ergenler ve eş zamanlı beyin bozuklukları olanlar gibi, EPS gelişimi açısından yüksek risk taşıyan özel hasta grupları bulunmaktadır. Ketiapin bu yüksek risk gruplarının birçoğunda incelenmiş ve elde edilen sonuçlar ilacın EPS'ye uygun profiliyle ilgili olarak klinisyenlere ek kanıtlar sağlamıştır.

Ergen hastaların akut EPS gelişimi açısından özellikle korumasız olduğu görülmektedir. Akut EPS, daha sonraki tardif diskinezi gelişimi için risk faktörü olduğundan ve tedavinin uzun dönemler boyunca sürdürülme olasılığı bulunduğundan, EPS'nin genç hastalarda önlenmesi özellikle önemlidir. McConville ve ark. psikotik bozukluğu olan ve üç hafta süreyle ketiapin tedavisi gören on ergen hastayı (12-15 yaşlarında) bildirmişlerdir. Hastalardan hiçbiri EPS nedeniyle tedaviye gereksinim duymamış ve hem BAS hem de SAS'deki ortalama puanlan başlangıçtan 20. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür. Bu durum ketiapin tedavisinin akatizide ve genel olarak EPS'de düzelmelerle ilişkili olduğunu göstermiştir.

Mc Manus ve ark., 12 hafta süren, açık, kontrolsüz bir çalışmada ketiapinle tedavi edilen, çeşitli psikotik bozukluktan bulunan, 65 yaş ve üzerindeki, 151 hastada EPS gelişimini incelemişlerdir. Advers olaylar hastaların yalnızca dokuzunda (%6) ortaya çıkmış, biri dışında bütün hastalarda hafif olarak derecelendirilmiştir. Tariot ve ark, 184 yaşlı hastayı kapsayan bir psikotik kohortu bir yıllık tedavi süresince izlemişler ve advers bir olay olarak EPS'nin insidansırın düşük (%13) olduğunu gözlemişlerdir. Bu durum, ölçek derecelendirme puanlarına yansımış ve "bir yıllık tedavi süresince, Simpson puanında minimum değişiklik, AIMS puanında ise artan bir düzelme gerçekleşmiştir.

Parkinson hastalığı olan olgular, düşük doz antipsikotiklerle bile, şiddetli EPS geliştirmeye özellikle duyarlılardır. Juncos ve ark., McManus denemesinde bir yıl süreyle ketiapin ile tedavi edilen ve hem parkinson hastalığı hem de psikozu bulunan on ergen hastadan oluşan kohortu incelemişlerdir. En korumasız plan bu hastalarda bile, 52. haftada, ortalama SAS ve AIMS puanlarında hiçbir anlamlı değişikliğin görülmemesi; ketiapin ile yapılan uzun süreli tedavinin EPS'nin kötüleşmesiyle ya da parkinson hastalarındaki anormal istem dışı hareketlerle ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

Prolaktin Yükselmesi:
Hiperprolaktinemi, geleneksel antipsikotik tedavilerle birlikte yaygın olarak görülmekte ve jinekomasti, amenore, empotans ve uzun dönemde osteoporoz gibi, daha ileri sorunlara yol açabilmektedir. Klinik çalışma programında, ketiapin, plazma prolaktin düzeyindeki artışla ilişkili bulunmamış; oldukça sık bir biçimde, hastaların daha önce yükselmiş olan prolaktin düzeylerinde düzelme görülmüştür. Plazma prolaktin düzeylerindeki düşüşler, klorpromazinle karşılaştırıldığında, ketiapinde anlamlı derecede daha fazla olmuştur. Hepsi de daha önce geleneksel ajan flufenazinle tedavi edilmiş olan, kısmî yanıt veren hastalar üzerinde yapılan çalışmada, plazma prolaktin düzeyleri, ketiapin ile tedavi edilen hasâdanri %83'ünde; buna karşılık haloperidol ile tedavi edilen hastaların %21'inde yeniden normal aralığa getirilmiştir. Arvanitis ve Miller tarafından yapılan yedi kollu, doz aralığı belirleme çalışması, haloperidolun plasebodan anlamlı derecede fazla prolaktin yükselmesiyle ilişkili olduğunu-, ketiapinin ise bütün doz aralığı boyunca, plazma prolaktini üzerinde gösterdiği etkiler bakımından plasebodan ayırt edilemeyecek nitelikte olduğunu ortaya koymuştur.

Plazma prolaktin düzeyi üzerinde etkisinin olmaması, ketiapinin klinik uygulamada daha az cinsel yan etkiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu tahmin, ketiapin klinik çalışma programında ilacın hormonal ve üremeyle ilgili yan etki insidansının düşük olmasryla desteklenmektedir; Goldstein ve ark. söz konusu yan etkilerin ketiapin ite tedavi edilen 2387 hastanın yalnızca %1.8'inde ortaya çıktığını saptamışlardır.

Ketiapin iyi tolere edilmektedir. Bu durum belki de en açık biçimde, klinik çalışma programında istenmeyen olayların ketiapin ile tedavi edilen ve plasebo verilen benzer oranda hastada ortaya çıktığına yönelik gözlemle açıklanabilir (sırasıyla %79.6 ve %75.2) . Benzer şekilde, advers olaylar nedeniyle rasgele yöntemli çalışmadan ayrılan hastaların oranlan ketiapin ve plasebo gruplarında büyük ölçüde aynıydı (%5.4'e karşı, %2.9); aktif karşılaştırmalarda ise

çalışmayı bırakma oranı bunun iki katrydı (haloperidol %11.3, klorpromazin %12.2). Genel anlamda iyi tolerabilite profiliyle tutarlı olarak, ketiapin ile tedavi edilen hastalarda plasebo alanlara göre daha sık bildirilen advers olaylar yalnızca, uyku hali, ağız kuruluğu, yüksek alanin ve aspartat aminotransferazlan, abdominal ağrı ve kilo artışından oluşan apayrı bir grup olaydı. Şu anda, ketiapinin iyi tolerabilite profilinin, üç yıla varan uzatılmış tedavi sürelerinde idame ettirildiğini düşündüren veriler elde bulunmaktadır.

Kardiyovasküler:

Antipsikotik ilaçların kardiyak iletim üzerindeki olası etkileriyle ilgili genel kaygılar göz önünde bulundurularak, klinik çalışma programına EKG kayıtlan da katılmıştır. QTc aralığının uzaması, 1262 hastanın yalnızca 4Tsinde gözlenmiş, ciddi kardiyak ritim bozukluğu hiçbir hastada görülmemiştir. Ayrıca, QTc aralığında klinik açıdan anlamlı derecede uzama olan hastaların oranı ketiapin grubunda (%0.5) plasebo grubundakinden (%1.3) daha düşük bulunmuştur. Dolayısıyla, klinik uygulamada rutin EKG çekilmesi gerekmemektedir.

Hematolojik profil:

Aynca, bütün klinik çalışma programı boyunca, nedensel olarak ketiapin tedavisine bağlanan hiçbir agranülositoz olgusu görülmemiştir. Dolayısıyla, ketiapin tedavisinde kan parametrelerinin rutin olarak izlenmesi için özel bir gereksinim olmadığı konusunda klinisyenlere güvence verilebilir.

Vücut ağırlığı üzerinde etki:

Son yıllarda, antipsikotiklere bağlı kilo artışı konusu daha fazla önem kazanmıştır. Kilodaki araşın, klinik uygulamada klozapin ve olanzapin ile daha belirgin olduğu görülmektedir.

Joties ve ark. ketiapin verilen 778 hastada tedavinin ilk beş-altı haftası içinde ortalama kilo artışının 2.08 kg kadar düşük olduğunu bildirmişler ve 12 ay boyunca ek olarak çok az değişildik gözlemişlerdir. Kilodaki değişiklikler doza bağlı değildir. Bununla birlikte, bu hastaların bir bölümü ketiapine ek olarak başka antipsikotikler de almış olduğundan, kilodaki artışın öteki antipsikotiklere bağlı olma olasılığı göz ardı edilemez. Bu konuyla ilgili olarak, açık-etiketli çalışmalarda tek başına ketiapin ile tedavi edilen 455 hasta bir yıla varan sürede incelenmiştir. Ketiapin ile 12 aylık tedavi boyunca kiloda minimum değişiklik gözlenmiştir. Başlangıçtan itibaren ortalama kilo değişikliği, beş-sekiz haftadan sonra 0.17 kg'lık azalma, 9-15 hartadan sonra 1.58 kg'lık artış şeklinde gerçekleşmiştir; 40-52 haftalık süre içinde hastaların kilosunda 1.47 kg'lık

ortalama bk azalma gözlenmiştir. Risperidon ve olanzapin için bildirilenlerle karşılaşılaştırılabilir düzeyde olan bu değerler, ketiapinin tek başına uygulandığı uzun süreli tedavilerde kilo üzerinde minimum etkisi olduğunu göstermektedir.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Fenitoin ketiapin kleransını beş kat yükseltir ve thioridazin ketiapin kleransını %60 artırır. Ketiapin, fenitoin ve/veya thioridazin ile birlikte alındığında ketiapin'in kan düzeyi ve dolayısıyla klinik etkinliği çok düşer.

SONUÇ

Ketiapin, etkililiği kanıtlanmış bir atipik antipsikotiktir. İyi tolere edilmektedir; bütün doz aralığı boyunca vücut ağırlığı üzerindeki etkisi fark edilmeyecek derecededir, EPS ve yükselmiş prolaktin insidansı plasebodan daha yüksek değildir. Bu özellikleri, EPS İndükleme ya da prolaktin düzeyinde yükselme riskinde hiçbir artış olmaksızın, klinisyenlere gerektiğinde dozu artırabilmek gibi değerli bir olanak tanımaktadır. Semptom kontrolüyle birlikte iyi tolere edilebilme özelliklerinin, ilacın hastalar tarafından yüksek düzeyde kabul edilebilmesine yansıdığı görülmektedir; bu da tedaviye uyumda ve uzun süreli sonlanımda düzelmelere yol açabilir. Ketiapin yarar-risk profili iyi ve doz titrasyonu iyi yapıldığında sedatif ve hipotansif etkilerinin de azaldığı bir antipsikotiktir, bu da şizofreni ve psikozun etkili tedavisi için uygun bir ilk basamak tedavi seçeneği sunmaktadır.

5. ZİPRASİDON

Ziprasidon bir benzisothiazolyl piperazinedir. FDA onayı alınmış olup; Zeldox adı altında Pfizer tarafından Türkiye'de de piyasaya verilmiştir

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

FARMAKOKİNETİĞİ

Pik plazma uygulama 2-6 saatte erişirken; yarı ömrü 5-10 saattir ve üçüncü günde plasma kararlılık düzeyine ulaşır. Günde iki kere verilmesi gerekir. Ziprasidon'un çok metaboliti varken, bunların çoğu inaktiftir. Ziprasidon asıl olarak CYP 3A4 hepatik enzimi ile metabolize olur.

FARMAKODİNAMİĞİ

Ziprasidon 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} ve D_2 ve D_3 reseptörlerinin güçlü antagonistidir. Orta derecede ise dopamin tip 4(D_4) ve 1 - adrenerjik reseptörler düşük düzeyde ise histamin tip 1 (H_1) ve çok düşük derecede ise dopamin tip 1

(D_1) 2-adrenerjik reseptör ve muskarinik tip 1 (M_1) reseptörlerine antagonistik etki gösterir. PET taramaları datası göstermiştirki, 5-HT_{2A} reseptörlerine (%80-90) ve D_2 reseptörlerine (%45-75) antagonizma göstermiş olup; bu ziprasidon ile ilgili EPS'un düşük insidansını açıklar. Ziprasindon, serotonin - dopamin antagonistleri arasında 5-HT_{1A} reseptörlerine agonist aktivite ve hem serotonin ve hem de norepirefrin reuptake inhibitör etkisi gösteren tek ilaçtır. Bu özellikler onun sadece psikoz değil aynı zamanda anksiyete ve depresyonu tedavi ettiğini göstermektedir.

ENDİKASYONLARI

Akut şizofreni ve şizoaffektif bozukluklu hastalarda etkili ve güvenli olduğu değerlendirilmiştir. Ziprasidon pozitif belirtiler üzerine haloperidol kadar etkili iken; negatif belirtiler üzerine plasebodan daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ziprasidon'un negatif belirtiler üzerine diğer dopamin reseptör antogonistlerinden daha etkili olduğu henüz gösterilmemiştir. Uzun süreli kullanımında relapsları azalttığı ve uzun süreli iyilik haline neden olduğu bildirilmiştir. Tedaviye dirençli olgularla ilgili henüz yeterli bilgi yoktur.

DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR VE YAN ETKİLER

Şizofren ve şizoaffektif bozukluklu 524 hasta ile ilgili 3 klinik araştırmada ziprasidon ile plasebodan daha anlamlı bir yan etki gözlenmemiştir. En sık görülen yan etkiler somnolans, başdönmesi, bulantı ve sersemlik hissidir. Plasebodan çok EPS ve ortostatik hipotansiyon yan etkisi ve kilo alımı görülmemiştir. Kemik iliği supresyonu da görülmemiştir. EKG'de QTc aralığını en fazla uzatan atipik antipsikotik olduğundan, özellikle CYP3A4 enzimi yolunu kullanan fluvoksamin gibi SSRI grubu antidepresanlarla birlikte kan düzeyinin yükseleceği ve bu nedenle QTc uzamasının daha belirgin olabileceği ve bunun da kardiyak hastalığı olan hasta grubu için hayati sonuçlara yol açabileceği göz önünde tutularak, etkileşime girebileceği ilaçlarla kombine edilmemeye özen gösterilmelidir.

DOZAJ VE UYGULAMA

Başlangıçta günde iki kez 40 mg verilmelidir. Daha sonra 80 - 160mg/gün doza çıkarılmalıdır. Ziprasidon'un İM formu vardır. Depo formunun da geliştirilebileceği bildirilmiştir.

6-SERTİNDOL

Sertindol en yeni atipik antipsikotiklerden biri olup; Lundbeck firması tarafından üretilmekte (Serdolect) adı altında İngiltere'de piyasaya verilmiştir.

Türkiye'de faz III b çalışmaları yapılmıştır.

Sertindol bir arylpiperidylindole'dir. 5-HT_2 reseptörlerine karşı yüksek, D_2 reseptörlerine karşı orta düzeyde afinite gösterir ve D_3 ve D_4 reseptörlerine karşı dikkate değer düzeyde afinitesi vardır. Antimuskarinik aktivitede bulunmaz, ancak periferik alfa aktivitesi vardır. SPECT çalışmalarında, D_2 reseptörlerine karşı orta düzeyde afinite göstermesine karşın, in vivo ortamda sertindol D_2 reseptörlerini güçlü şekilde bloke eder. Nazal konjesyon ve EKG'de QT aralığında uzamaya yol açabilir.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

FARMAKOKİNETİĞİ

Sertindol ile ilgili ayrıntılı data henüz yoktur. Sertindol'un yarı ömrü 27 saattir. Bu durum günde bir kez kullanıma uygundur. En az iki hafta plazmada kararlılık durumuna gelir.

FARMAKODİNAMİĞİ

Sertindol potent serotonin 2A ve 2C (5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C}), dopamin 2 (D_2) ve 1 - adrenerjik reseptör antagonistidir. Buna karşılık muskarinik, alfa2-adrenerjik ve histamin tip 1 (H_1) reseptörlere antagonistik etkisi çok azdır. Antipsikotik etkisini serotonin ve dopamin reseptörlerine antagonistik etki ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sertindol'ün limbik sistem de ve ventral tegmental bölgede seçici etkinliği, fakat striatonigral alanda çok az etkin olduğu söylenmektedir. Bu dikotomi EPS yan etkilerinin olmayışını izah eder.

KLİNİK UYGULAMA

Sertindol psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Şizofreninin hem pozitif ve hem de negatif belirtileri üzerine 20mg/gün dozlarda etkili olduğu bildirilmiştir. ABD'de FDA tarafından henüz onaylanmamıştır. Pozitif ve negatif Semptomları Ölçeği (PANSS) ve CGI kullanılarak yapılan çalışmalarda sertindol'un şizofreninin pozitif belirtilerini azalttığı bildirilmiştir. Daha yüksek dozlarda şizofreninin negatif belirtileri üzerine orta derecede etkilidir. Plazebo kontrollu çalışmalarda sertindol 12,20 ve 24mg/gün dozlarda ve haloperidol 4,8,16mg/gün dozlarında verilmiş ve bütün dozlarda haloperidol ve sertindol şizofreninin pozitif belirtilerine eşit oranda etki ederken; negatif belirtilere sadece 20mg/gün dozlarda sertindol plaseboya göre daha etkin bulunmuştur. EPS'ler plasebodan daha fazla sıklıkla bulunmuştur. Sertindolün tedaviye dirençli hastalarda etkinliği ile ilgili kontrollü çalışmalar henüz bildirilmemiştir. Sertindol en çok SSS'e etkindir, bunun dışında başta KVS ve daha sonra ise

karaciğere etkileri vardır.

Madde kötüye kullanımının hayvan modelleri ile ilgili çalışmalarda sertındolün opiatların, kokainin ve amfetaminlerin belli ödüllendirici etkilerini ortadan kaldırabildiğini destekleyen bulgular vardır.

YAN ETKİLERİ

Sertindol ve plasebo hem klinik olarak ve hem de istatistiksel olarak ayırdedilemeyecek kadar EPS ve NMS ortaya çıkarmıştır. Yan etkileri arasında taşikardi, EKG'de QTc intervalinin hafif uzaması, ejakulasyon hacminin azalması (kuru ejakulasyon), kilo alımı, hafif nazal konjesyon, postural hipotansiyon, başdönmesi, kilo alımıve bulantıdır. Sedasyon gözlenmemiştir ve lökositleri etkilememiştir. Taşikardiyi azaltmak için başlangıç dozlarının 4mg/gün gibi düşük tutulması önerilmektedir.

KVS Üzerine Yanetkileri

Taşikardi ve postural hipotansiyon yan etkilerine karşı sertindol günde 4mg ile başlanmalı, hergün 4mg artırılarak hedef doz olan 20-24mg/gün'e çıkarılmalıdır. Preklinik çalışmalarda yaklaşık %3 denekte EKG'de QT aralığının 500mg'den daha fazla uzama görülmüştür. Buna rağmen QT aralığının 500mg'den daha fazla uzama kardiyak aritmi ve kalp bloklarına yol açması beklenirken, İngiltere'de ilaç piyasaya verilmeden önce 600 hastada, ilaç piyasaya verildikten sonraki 7 ay içerisinde 2000 hastada ventriküler aritmiler görülmemiştir.

DİĞER YAN ETKİLERİ

Azalmış ejakulasyon hacmi en sık görülen ve ilaç kesildiğinden düzelen bir yan etkidir. Kilo alımı ve konstipasyon sertindol olanlarda anlamlı olarak yüksektir.

DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR

Gebelere ve süt veren kadınlarda kullanılmamalıdır. Ayrıca ortostatik hipotansif etkisini artırdığından benzodiazepinler, antihipertansifler veya alkolle birlikte kullanılmamalıdır. Kalp hastalığı olan hastalarda QT intervalini uzattığından dikkatli olunmalıdır.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Paroksetin ve fluoksetin %50 oranında sertindol kleransını azalttığından birlikte kullanılmamalıdır. Bunun tersine karbamazepin veya fenitoin kullanımı karaciğer enzimlerini indüklediklerinden sertindol dozu artırılmazsa, sertindol'un plazmadaki düzeyi düşecektir.

DOZAJ VE KULLANIM ŞEKLİ

Başlangıç dozu 4mg/gün; daha sonra her 2-3 günde bir 4 mg artırılarak 12-24mg/gün etkili doza çıkarılmalıdır. Sedasyon etkisinin azlığından dolayı ilk haftalarda benzodiazepin veya yüksek potensli antipsikotikler birlikte kullanılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Kane JM. Choosing Among Old and New Antipsychotics. J Clin Psychiatry 1996; 57:427-438.
2. Tuğlular, I: Atipik Nöroleptikler ve Atipiklik Kavramı. Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu -I. Sempozyum Kitabı, Editörler: Ceylan, M.E.; Tarhan,N; Çetin, M. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul,1991, s. 57-62.
3. Hegarty JD; Baldessarini RJ; Thone M; Waternaux C; Oepen G: One hundred years of schizophrenia: a metaanalysis of the outcome literature. Am.J.Psychiatry, 1994,151:1409-1416.
4. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY ve ark.: A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. Psychopharmacol 1989, 99(Suppl):68-72
5. Uzun Ö: Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klozapinin Etkinlik ve Yan Etki Spektrumunun İncelenmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, 1996, Ankara.
6. Ebrinç S, Semiz UB, BasogluC, Çetin M ve ark. Şizofrenili hastaların tedavisinde amisulpridin etkililiği ve emniyeti: Haloperidol ile bir karşılaştırma. Klinik Psikoframakoloji Bülteni,2004;14:143-149.
7. Kahn RS, Davidson M, Siever L, Gabriel S, Apter S, Davis KL: Serotonin function and treatment response to clozapine in schizophrenic patients. Am j Psychiatry 150: 9, 1993.
8. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988;45:789-796.
9. Meltzer HY: Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. Schizophr Bull 1992; 18 515-542.
10. Miller DD, Perry PJ, Cadoret R, Andreasen NC: A two and one-half year follow-up of treatment- refractory schizophrenics treated with clozapine. Biol Psychiatry 1992;31(March suppl):85A.
11. Breier A: The management of treatment-resistant schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry, 1995,8: 41-44.
12. Baldessarini RJ, Frankenburg FR: Clozapine: a novel antipsychotic agent. N Engl J Med 1991;324:746-754.
13. Breier A, Buchanan RW, Irish D, Carpenter WT Jr: Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia:outcome and longterm response patterns.Hosp Community Psychiatry 1993; 44: 1145-1149.
14. Carpenter WT Jr, Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA: Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1995; 152:827-832.
15. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A et all.:Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome Am J Psychiatry 1994,151(12):1744-1752.
16. Hippius H: The history of clozapine. Psychopharmacology 99:53-55, 1989.

17. Jann MW: Clozapine. Pharmacotherapy 11:179,1991.
18. Ackenheil M: Clozapine-pharmacokinetic investigations and biochemical effcts in man. Psychopharmacology 1989;99(suppl):S32-S37.
19. Deutch AY, Moghaddam B, Innis RB, et al: Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: implications for novel therapeutic strategies for schizophrenia. Schizophr Res 4:121-156,1991.
20. Fitton A, Hell RC,: Clozapine; A review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. Drugs 40 (5): 722-747, 1990
21. Meltzer HY: The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. Schizophr Bull 17:263- 287, 1991.
22. Kerwin RW: The new atypical antipsychotics. Br. J Psychiatry. 1994,164:141-148.
23. Gerlach J: New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects. Schizophr Bull 17:289-309,1991.
24. Goldberg TE, Grenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Schulz SC, Weinberger DR: The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. Br J Psychiatry 162: 43, 1993.
25. Lamberti JS, Bellnier T: Clozapine and tardive dystonia. J Nerv Ment Dis 1993; 181:137-138.
26. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J:The effects of clozapine on tardive dyskinesia. Br J Psychiatry 1991; 158:503-510.
27. McElroy SL, Dessain EC, Pope HGJr, Cole JO, Keck PE, Frankenberg FR, Aizley HG, Obrien S: Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry 52: 411, 1991.
28. Meltzer HY, Cole P, Way L, et al: Cost-effectiveness of clozapine in neuroleptic resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 150: 1630-1638, 1993.
29. Meltzer HY: Dimensions of outcome with clozapine. Br J Psychiatry 160 (suppl 17):46-53, 1992b.
30. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF: Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients.Hosp Community Psychiatry 1990; 41: 892-897.
31. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B: Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine.Schizophr Bull 1991; 17:247-261.
32. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V, Klerman G: The risk and benefits of clozapine versus chlorpromazine. J Clin Psychopharmacol 1987; 7:377-384.
33. Pickar D, Owen RR, Lutman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapaport MH: Clinical and biologic response to clozapine in patients wit schizophrenia:crossover comparison with fluphenazine. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 345-353.
34. Shopsin B, Klein H, Aaronsom M, Collora M: Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients: a controlled, double-blind comparison. Arch Gen Psychiatry 1979; 36:657-664.
35. Kane JM, Marder SR, Schooler NR et al: Efficacy of clozapine vs. haloperidol in a long term clinical trial. APA meeting, Miami, Florida, 24 May 1995.
36. Ceylan, M.E: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri-Cilt I, Şizofreni, 1nci Baskı, İstanbul,1993.
37. Marder SR, Meibach RC: Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1994; 151:825-835.

38. Marder SR:Clinical experience with risperidone.J Clin Psychiatry 1996;57(Sept suppl): 57-61.
39. Borison RL, Diamond B, Pathiraja A, Meibach RC: Pharmacokinetics of risperidone in chronic schizophrenic patients.Psychopharmacol Bull 1994;30:193-197.
40. Evren C.E.: Risperidon: Bir gözden geçirme. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1997, 7:18-22.
41. Addington DE, Jones B Bloom D, Chouinard G, Remington G, Albright P: Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone:a retrospective study.Clin Ther 1993;15: 917-926.
42. Raheja RK, Bharwani I, Penetrante AE: Efficacy of risperidone for behavioral disorders in the elderly:a clinical observation. J Geriatr Psychiatry Neurol 8(3),159-161,Jul 1995.
43. Madhusoodanan S, Brenner R, Araujo L, Abaza A: Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients:a case series.J Clin Psychiatry, 56(11),514-518, Nov 1995.
44. Lindstrom E, Eriksson B, Hellgren A, et al: Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia.Clin Ther, 17(3), 402-412, May-Jun 1995.
45. Lombroso PJ,Scahill L King RA, et al:Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders:a preliminary report.J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,34(9),1147-1152, Sep 1995.
46. McDougle CJ, Fleischmann RL, Epperson CN, et al: Risperidone addition in fluvoxamine- refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. J Clin Psychiatry 56(11), 526-528, Nov 1995.
47. Quintana H,Keshavan M: Case study:risperidone in children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 34(10), 1292-1296, Oct 1995.
48. Keck PE Jr, Wilson DR, Strakowski SM, et al:Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. J Clin Psychiatry, 56(10), 466-470, Oct 1995.
49. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan W, Labelle A, Beauclair L, Arnott W: A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1993; 13:25-49.
50. Peuskens J and Risperidone Study Group: Risperidone in the treatment of patients with chronicschizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Br J Psychiatry 1995: 166:712-726.
51. Müller-Spahn F and the International Risperidone Research Group: Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients: an international double- blind parallel-group study versus haloperidol. Clin Neuropharmacol 1992; 15 (suppl 1):90A-91A.
52. Johnson AL, Johnson DAW:Peer review of "Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia:a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol." Br J Psychiatry 1995; 166: 727-733.
53. Min SK, Rhee CS,Kim CE, Kang DY: Riperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients:a parallel group double- blind comparative trial. Yonsei Med J 1992; 34:179-190.
54. Ceskova E, Svestka J: Double-blind comperison of risperidone and haloperidoli schizophrenic and schizoaffective psychoses.Pharmacopsychiatry 1993; 26:121-124.

55. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC:Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia.Psychopharmacol Bull 1992; 28: 213-218.
56. Claus A, Bollen J, DeCuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S: Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study.Acta Psychiatry Scand 1992; 85:295-305.
57. Hoyberg OJ, Fensbo C, Remving J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I: Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. Acta Psychiatr Scand 1993; 88:395-402.
58. Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H ve ark: Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic epizodes:a double- blind parallel-group trial.Acta Psychiatr Scand 91: 271-277,1995.
59. Rich SS, Friedman JH, Ott BR:Risperidone versus clozapine in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease and other akinetic-rijid syndromes. J Clin Psychiatry, 56 (12),556- 559,Dec 1995.
60. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones BD:Extrapyramidal Symptom Rating Scale.Can J Neurol Sci 1980; 7:233.
61. Kopala L, Honer WG:Risperidone, serotonergic mechanisms, and obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 1994; 151: 1714-1715.
62. Remington G, Adams M: Risperidone and obsessive-compulsive symptoms. J Clin Psychopharmacol 1994;14:358-359.
63. Evren EC; Olanzapin; yeni antipik antipsikotik. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,1998,8(2): 74-80.
64. Evren EC; Klozapin: Bir gözden geçirme; Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1996, 6: 28-33.
65. Beasley CM Jr; Hamilton SH; Crawford AM, et al: Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial.; Eur Neuropsychopharmacol, May 1997 7 (2), p125-37.
66. Casey DE; The relationship of pharmacology to side effects. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p55-62.
67. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapin.Neuropsychopharmacology 1996;14(2):87-96.
68. Beasley CM Jr; Tollefson G; Tran P; et al:Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. Neuropsychopharmacology; Feb 1996 14 (2) p111-23.
69. Fulton B; Goa KL; Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. Drugs Feb 1997 53 (2) p281-98.
70. Nyberg S, Farde L, Halldin C:A PET study of 5-HT2 and D2 dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. Neuropsychopharmacology. 1997;16:1-7.
71. Fuller RW, Snoddy HD Neuroendocrine evidence for antagonism of serotonin and dopamine receptors by olanzapine (LY170053), an antipsychotic drug candidate. Res Commun Chem Pathol Pharmacol (1992), 77:87-93
72. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, et al.Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel antipsychotic olanzapine:a 123I IBZM single photon emission tomography (SPECT) study. Psychopharmacology (Berl) 1996;124:148-153.
73. Skarsfeldt T;Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. Eur J Pharmacol 1995;281 (3):289-94.

74. Moore NA; Leander JD; Benvenga MJ; Behavioral pharmacology of olanzapine: a novel antipsychotic drug. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p37-44 .
75. Stockton ME; Rasmussen K; Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. Neuropsychopharmacology Feb 1996 14 (2) p97-105.
76. Baldwin DS, Montgomery SA.First clinical experience with olanzapin (LY 170053): results of an open-label safety and dose-ranging study in patients with schizophrenia.Int Clin Psychopharmacol 1995;10:239-244.
77. Beasley CM Jr; Tollefson GD; Tran PV; Efficacy of olanzapine: an overview of pivotal clinical trials. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p7-12.
78. Beasley CM Jr; Sanger T; Satterlee W; et al; Olanzapine versus placebo: results of a double- blind, fixed-dose olanzapine trial. Psychopharmacology (Berl). Mar 1996 124 (1-2) p159-67.
79. Tollefson GD; Beasley CM Jr; Tran PV; et al; Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. Am J Psychiatry Apr 1997 154 (4) p457-65.
80. Tollefson GD; Sanger TM ;Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine.Am J Psychiatry. Apr 1997 154 (4) p466-74.
81. Glazer WM; Olanzapine and the new generation of antipsychotic agents: patterns of use. J Clin Psychiatry, 1997 58 Suppl 10 p18-21.
82. Dossenbach, M; Olanzapine: a clinical update. Sözel bildiri.1998 Regional Neuroscience Conference April 18-19th, Beit Mery, Lebanon.
83. Ketter, TA; Winsberg, ME; DeGolia, SG;et al; Rapid Efficacy of Olanzapine Augmentation in Nonpsychotic Bipolar Mixed States. J Clin Psychiatry 59:2 February, 1998, 83-85.
84. Wolters ECH, Jansen ENH, Tuynman-Qua HG,et al.Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. Neurology 1996;47:1085-1087.
85. Aravagiri M; Ames D; Wirshing WC; Marder SR;Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia: determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Ther Drug Monit , Jun 1997 19 (3) p307-13.
86. Ereshefsky L; Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. J Clin Psychiatry , 1996 57 Suppl 11 p12-25.
87. Kassahun K; Mattiuz E; Nyhart E Jr; et al;Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. Drug Metab Dispos,Jan 1997, 25 (1) p81-93.
88. Ring BJ; Catlow J; Lindsay TJ;et al; Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. J Pharmacol Exp Ther, Feb 1996 276 (2) p658-66.
89. Ring BJ; Binkley SN; Vandenbranden M; Wrighton SA; In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. Br J Clin Pharmacol, Mar 1996 41 (3) p181-6.
90. Nemeroff CB; Dosing the antipsychotic medication olanzapine. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p45-9.
91. Weiden, PJ; Olanzapine:a new "atypical" antipsychotic. Jrnl. Prac. Psych. and Behav. Hlth. January 1997, 49-53.

92. Beasley CM Jr; Tollefson GD; Tran PV; Safety of olanzapine. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p13-7.
93. Tran PV; Dellva MA; Tollefson GD; Beasley CM Jr; et al; Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry May 1997 58 (5) p205-11.
94. Tollefson GD; Beasley CM Jr; Tamura RN; et al; Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. Am J Psychiatry Sep 1997 154 (9) p1248-54.
95. Baker RW; Ames D; Umbricht DS; Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo. Psychopharmacol Bull, 1996 32 (1) p89-93.
96. Glazer WM; Johnstone BM;Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p50-4.
97. Martin, J; Impact of olanzapine treatment on quality of life in schizophrenia. J Clin Psychiatry Monograph 16:1 February,1998,28-31.
98. Çetin, M; Özçubukçuoğlu, A; Başoğlu, C; Semiz, ÜB; Filiz, M: Klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli psikozlarda sulpiridin etkinliği ve emniyeti. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,1998, (8:18-24).
99. Gerlach J. Bhenke K. Heltberg J. Sülpiride and haloperidol in schizophrenia: a double blind cross-over study of therapeutic effect , side effects and plasma concentrations.Br J Psychiatry 1985; 147: 283-288
100. Harnyd C.Bjekernstedt L, Björk K. Clinical evaluation of sülpiride in schizophrenic patients- a double blind comparison with chlorpromazine. Acta Psychiatr Scand 1984; 11(Suppl 3) :17-30
101. Petit M. Colonna L. Antiautistic or disinhibitory effects of low dosages of sülpiride (versus high dosages): a controllled stıdy in hebephrenic patients (in French). L.Encephale 1984;10:25-8.
102. Pick E.M., Sarnanin R. Disinhibitory effects of buspirone and low doses of sülpiride and haloperidol in two experimental anxiety models in rats:possible role of dopamine. Psychopharmacology 1986;89:125-130
103. Alfredsson G.Harnynd C Wiesel F: A: Effects of sülpiride and chlorpromazine on autistic and positive psychotic symptoms in schizophrenic patients-relationship to drug concentrations. Psychopharmacology 1985;85:8-13

104. Soni SD.Mallik A Schiff A. Sülpiride in negative schizophrenia: a placebo-controlled double blind assesment. Human Psychopharm 1990;5:233-238
105. Petit M. Zann M, Lesieur P. The effect of sülpiride on negatıve symptoms of schizophrenia (letter). Br J Psychıatry 1987; 150: 270-271
106. APA, DSM- IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition.
107. Washington: American Psychiatric Association,1994 pp288-289
108. Povlsen UJ, Noring U, Fog R, Gerlach J.: Tolerability and therapeutic effect of clozapine. Acta Psychiatr Scand 1985, 71:176-185.
109. Casey DE.: Clozapine:neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. Psychopharmacology (Berl.)1989,99:47-53.
110. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA: Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med 1993; 329: 162-167.

111. Cohen BM, Keck PE, Satlin A, Cole JO: Prevalence and severity of akathisia in patients on clozapine. Biol Psychiatry 29:1215,1991.
112. Haller E, Binder RL:Clozapine and seizures. Am J Psychiatry 147: 1069,1990.
113. Miller DD, Sharafuddin MJA, Kathol RG: A case of clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry 52:99,1991.
114. Çetin, M., Özçubukçuoğlu, A., Tarhan, N., Cöngevel, M., Tosuner, C.,Başoğlu, C.,: Effectiveness and Tolerability of Melperone in Treatement-Resistant Schizophrenia. Book of Abstracts, X. World Congress of Psychiatry, Madrid, 1996 Vol.2 p.65
115. Effectiveness and Tolerability of Melperone in Treatement-Resistant Schizophrenia. Book of Abstracts, X. World Congress of Psychiatry, Madrid, 1996 Vol.2 p.65
116. Mauricio Tohen, Todd M. Sanger, Susan L. McElroy,Gary D. Tollefson, Roy Chengappa David G. Daniel, Frederick Petty, Franca Centorrino, Richard Wang, Starr L. Grundy, Michael G. Greaney, Thomas G. Jacobs, Stacy R. David, Verna Toma,Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Acute Mania, Am J Psychiatry 1999; 156:702-709
117. A. Gonzalez-Pinto.., B. Lalaguna, F. Mosquera, J.L. Perez de Heredia, M. Gutierrez,J. Ezcurra, I. Gilaberte, M. Tohen Use of olanzapine in dysphoric maniaJournal of Affective Disorders 66 (2001) 247-253
118. Tran PV, Bymaster FP, Tye N, Herrera JM, Breier A, Tollefson GD. Olanzapine (Zyprexa) A novel Antipsychotic. 2000 by LIPPINCOTT WILLIAMS&WILKINS HEALTHCARE
119. Beasley C, Sutton VK, Hamilton SH, Walker DJ, Dossenbach M et al. A double blind, randomized, placebo controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. J Clin Psychopharmacology 2003;23:582-594
120. Breier A, Roychowdhury SM, Sethuraman G, Philips G, Ahmed S, Enerson M, Berg PH. Comparison of olanzapine to other atypical antipsychotics in preventing relapse in patients with schizophrenia. 42th ACNP Annual Meeting 7-11 Aralik 2003. Puerto Rico

Bölüm 37

YENİ ANTİPSİKOTİKLER-II: ÜÇÜNCÜ KUŞAK ANTİPSİKOTİKLER= DOPAMİN SİSTEMİ DENGELEYİCİLERİ= PARSİYEL DOPAMİN AGONİSTLERİ

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

1- GENEL BİLGİLER:

Nobel Tıp Ödülü 2000 yılında nörobilim ve nörofarmakoloji alanındaki çalışmaları nedeniyle Arvid Carlsson ve iki arkadaşına, dopaminin ve onun beyindeki nörotransmiter işlevi açısından önemi ve çeşitli hastalıklarla olan potansiyel ilgisini ortaya çıkarma yönünde yaptıkları çalışmalar nedeniyle verilmiştir. Beyindeki dopamin nörotransmisyonuna farmakolojik müdahaleye dayanan tedaviler, şizofreninin ve Parkinson hastalığının günümüzdeki en başarılı tedavileri arasında yer almaktadır.

Carlsson'un şizofreni tedavisinde uygulama alanı bulan formülasyonlarının bir yönü, dopamin otoreseptörlerinin dopaminerjik iletiyi biçimlendirmede oynadıkları rolün keşfedilmesi olmuştur. Çeşitli laboratuvarlar monoamin nörotransmisyonu için otoreseptör regülasyonu önermesinde bulunmuşlardır (Farnebo ve Hamberger, 1971; Langer, 1980). Dopamin nöronlarının dopaminin kendisine karşı hassas olan otoregülatuvar reseptörler taşıdıkları önermesi (Carlsson, 1975, 1976, 1983), dopamin agonistlerinin psikozda terapötik bir etkisinin olduğunu gösteren ilk gözlemlerle birleş- miştir (Douglas, 1900; Tamminga ve ark., 1978; Corsini, 1981).

Dopamin nöronları, nörotransmiter dopamine ve onun agonistlerine karşı duyarlı olan ve dopamin sentezi ve salınımını düzenleme işlevi üstlenen D_2 ve D_3 dopamin otoreseptörlerini taşırlar. Bunlar uyarıldıklarında tirozin hidrosilaz aktivitesini azaltır ve sinapstaki dopamin salınımını biçimlendirerek dopamin aracılıklı nöronal iletiyi azaltırlar (Kehr ve ark., 1972; Walters ve ark., 1975; Carlsson, 1975). Bu farmakolojik etki, dopamin reseptör agonistlerinin bulguları azalttığı bozukluklarda teorik olarak tedavi edici olabilir ve dopamin iletisi azaltıldığından, ancak tümüyle bloke edilmediğinden dolayı, dopamin agonisti ile tedavide yan etkilerin düşüktür.

Yüksek intrensek aktiviteye sahip dopamin agonistleri (tam agonistler) bütün

dopamin reseptörlerinde, hem otoreseptörlerde hem de postsinaptik tarafta agonist olarak davranırlar (Ariens, 1983; Kenakin, 1993). Ancak, bu alan yakın zamanlarda gelişmiş olup (-)-3PPP'nin prototipik parsiyel dopamin agonisti olmasıyla (Carlsson, 1984) parsiyel dopamin agonistleri beyin hastalıklarına uygulanmıştır.

Afinite belirli bir anda bir ilaç molekülünün serbest bir ilaç reseptörüne bağlanma gücünü temsil ederken; bir ilacın intrensek aktivitesi ise, ilaç reseptörüne biyolojik cevapla sonuçlanan sinyal gönderme özelliğidir. Diğer bir ifade ile, afinite ilacı reseptöre götürür ve intrensek etki ilaç oraya gittiğinde onun orada ne yapacağını belirler.

Dopamin reseptörü üzerinde parsiyel agonistler, bu reseptöre tam afiniteye sahip ama intrensek aktivitesi sınırlı olan ilaçlardır. Parsiyel agonistler, hedef reseptör topluluğuna ve doğal nörotransmiter dopaminin lokal konsantrasyonlarına bağlı olarak bir agonist veya antagonist gibi davranabilirler.

Tam agonistler uyarılmamış dopamin sentezini ve salınımını düşürürken parsiyel dopamin agonistleri (PDA'lar) sadece dopamin sentezi ve salınımında bazal bir yükselme olması durumunda azaltırlar (Clark ve ark., 1985a, b). Postsinaptik reseptörde, özellikle psikozlarda olduğu gibi dopamin konsantrasyonlarının yüksek olduğu yerlerde PDA'lar karakteristik olarak antagonistler gibi davranırlar. Doğal nörotransmiter dopaminin sahip olduğu tam intrensek aktiviteye sahip olmaksızın postsinaptik reseptörü işgal ederler, böylece dopaminden daha düşük bir sinyal gönderirler. PDA uygulaması genellikle ve göreceli olarak antagonist aktivitesi temsil eden çok dolaylı geri besleme yolakları üzerinden dopamin sentez ve salınımını arttırmaktadır. PDA'lar farklı dopamin reseptör topluluklarında değişken intrensek aktivite gösterirler Carlsson (1983), belirli bir reseptör topluluğunda PDA'nın gösterdiği intrensek aktivitesinin derecesinin o yerdeki dopamin reseptörünün alışılmış agonist ile işgalinin derecesine bağlı olduğunu öne sürmüştür.Dopamin nöronlarının dopaminin kendisine ve agonistlerine duyarlı olan otoreseptörleri vardır ve bunlar belirli koşullar altında dopamin sentezini, salınımını ve nöronal ateşlemeyi azaltıcı işlev görürler. Parsiyel agonistlerin afiniteleri tamdır, ancak postsinaptik dopamin reseptörlerinde düşük intrensek aktivite gösterdikleri için doğal nörotransmiter olan dopamine göre oldukça düşük bir reseptör uyarımına neden olurlar ve sonuç olarak bir antagonist gibi davranırlar. PDA'lar otoreseptörlerde agonisttirler ve postsinaptik reseptörlerde dopamini bloke eden antagonistler olarak davranabilirler. Antagonistler olarak davranmalarına rağmen, PDA'lar yine de reseptörde bir ölçüde agonist aktivitelerini korumaktadırlar ve bu reseptörler üzerinde antagonistlerin yaptığının aksine up-

regülasyona yol açma eğilimleri çok düşüktür.

Bir PDA'nın düşük dozda bir antagonistle kombinasyonu esnek intrensek aktiviteye sahip bir PDA elde edilmesini sağlamaktadır. Bu şekilde elde edilen, ayarlanabilir intrensek aktivitesi sayesinde farklı hastalık durumlarına daha geniş bir kapsamda uygulanabilme potansiyeli olabilir.

Dopamin reseptör antagonistleri, aktivitelerini basitçe reseptör proteinini bloke ederek gösterirken (doğal nörotransmiterin reseptöre erişimini önleyerek), agonist olan ilaçlar aktivitelerini reseptör üzerinden, reseptör proteinini değişikliğe uğratarak göstermektedir. Agonistlerin reseptör afinite profili, özgüllük ve intrensek aktivite gibi farmakolojik özelliklerinin tümü ilacın akut etkilerini belirlemekte ve tedavinin tekrarlanması sonucunda bu etkiler zayıflayabilmektedir. Ayrıca, potent ya da yarı ömrü veya vücutta dağılım süresi uzun olan agonistler dopamin reseptörünü değiştirmeye (yani desensitize etmeye) eğilimli olacaktır.

Apomorfin, dopamin otoreseptörünün uyarılmasının dopaminin sentezini ve salınımını azaltacağı, dopamin aracılıklı nörotransmisyonu azaltacağı ve böylece psikotik bulgularda düzelme sağlayacağı varsayımıyla şizofrenik psikoz tedavisinde denenmiştir (Tamminga ve ark., 1978).

Apomorfinden başka, bromokriptin de dahil birçok dopamin agonisti bir antipsikotik etki görülmeksizin denenmiştir (Tamminga ve Chase, 1980; Tamminga, 1980). Serotonin reseptörüne karşı yüksek afiniteye sahip olan agonistler, gönüllülerde sıklıkla motor aktivite artışına ve sonuç olarak, yapılan çalışmada başarısızlığa neden olmuştur.

Yine, N-propil-norapomorfin (NPA) aslında Parkinson hastalığının tedavisi için sentezlenmiş olan bir apomorfin türevidir. NPA, apomorfin çalışmasının bir takibi olarak, otoreseptör mantığına ve apomorfin verilerine dayalı uygulanabilir bir tedavi bulma çabasıyla, şizofrenide denenmiştir (Tamminga, 1986). Gönüllülerde subkronik NPA uygulaması yedi günün sonunda değerlendirildiğinde hiçbir etkililik göstermemiştir.

Son yirmi yılda, şizofrenide dopamin agonistlerinin denendiği kayda değer çalışmalar yapılmıştır, son zamanlarda üzerinde çalışılanlar arasında dopamin reseptörleri için oldukça seçici olan bir parsiyel agonist de 3-(3-hidroksifenil)-N-n-propilpiperidin (-)-3PPP'dir.

(-)-3PPP, D_2 reseptöründe parsiyel bir dopamin (DA) agonisti olup negatif ve pozitif enantiyomerlerinin çok farklı intrensek aktiviteleri vardır. 3PPP, reseptörün tipine ve deney koşullarına bağlı olarak, reseptörü üzerinde agonist veya antagonist aktivitelerde bulunur. (-)-3PPP, (+) izomerine göre daha düşük intrensek aktivite gösteren bir parsiyel agonisttir. (-)-3PPP, D_2 otoreseptöründe en azından kısmen limbik seçici bir PDA'dır ve daha yüksek dozlarda, normosensitif postsinaptik taraftaki D_2 reseptörü üzerinde antagonist etkileri vardır (Clark ve ark., 1985a, b). Özgül olarak (-)-3PPP, sıçanlarda ve farelerde lokomotor aktivitesi azaltmaktadır (Hjorth, 1983) ve nucleus accumbens içine enjeksiyonunu takiben sıçanlardaki açık alanda araştırma davranışını azaltmasına karşın striatum içine enjekte edildiğinde böyle bir etkisi olmamaktadır (Svensson ve Ahlenius, 1983). (-)-3PPP, GBL ile uyarılmış dopamin sentezi artışını (Clark ve ark., 1985a; Pugsley ve ark., 1995) ve nigrostriatal yolakta lezyon oluşturulmasıyla dopamin metabolizmasında meydana gelen artışı (Magnusson, 1983), kısmen tersine döndürmektedir. Bunların ikisinin de otoreseptördeki aktivitelere bağlı olduğu varsayılmaktadır. Aksine (-)-3PPP, postsinaptik bir dopamin reseptör antagonist aktivitesi olarak in vivo asetilkolin salınımını uyarmaktan çok azaltmaktadır. (-)-3PPP, daha yüksek dozlarında, haloperidolün globus pallidus nöronal ateşlemesi üzerindeki sistemik aktivitesini taklit etmektedir. Yakın zamanlarda, (-)-3PPP'nin dopamin D_3 reseptör alt tipi için de afiniteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu reseptörü tercih edişi D_2'nin yaklaşık 3 katıdır ve D_4 reseptörüne karşı da yüksek afinite göstermektedir. Küçük konsantrasyonlardaki reseptör antagonistinin reseptör agonistiyle kombinasyonunda parsiyel agonist aktivite sağlama becerisi, daha önce AMPA reseptörleri için gösterilmiştir (Krogsgaard-Larsen, 1994). P. Krogsgaard-Larsen tarafından AMPA agonistleri üzerinde çalışma yapılmış ve APPA adı verilen bir AMPA fenil analoğu sentezlenmiştir. Bu ilaç, başlangıçta AMPA reseptöründe seçici bir parsiyel agonist olarak tanımlanmıştır. Ancak, Krogsgaard-Larsen APPA'yı iki stereoizomere ayırdığında, bir izomer tam bir agonist gibi davranırken diğer izomer tam bir antagonist gibi davranarak AMPA reseptörü üzerinde her biri karşıt etki göstermiştir. Krogsgaard-Larsen, karışımlardaki her bir izomerin oranını değiştirerek elde edilen rasemik karışımın intrensek aktivitesini kontrol edilebilmiştir. CH0 hücrelerindeki klonlanmış D_4 dopamin reseptörü üzerinde haloperidol veya klozapinin düşük nanomolar konsantrasyonlarıyla (-)-3PPP'nin dopamin reseptörlerindeki intrensek aktivite düzeyinin azaltıldığını daha önce gösterilmiştir (R. Lahti).

Herhangi bir reseptörün parsiyel agonistleri, o reseptör için tam afiniteye ama sınırlı intrensek aktiviteye sahip olan ilaçlardır. Parsiyel agonistler, bir reseptörün doğal ligandına benzer bir afiniteyle çekime uğrayarak reseptöre

bağlanırlar, ancak bağlandıklarında ondan daha az aktivite gösterirler (Ariens, 1983; Kenakin, 1993). Reseptörün doğal ligandı tarafından işgalinin evresine ve ilacın intrensek aktivitesine bağlı olarak, bu parsiyel agonistler, o sinapstaki nörotransmisyon üzerinde toplamda bir antagonist ya da agonist aktivite gösterebilirler (Carlsson, 1983). Parsiyel agonistlerin yüksek bir intrensek aktivite düzeyi olabilir (doğal agonist aktivitesinin %100'üne yaklaşan) ve daha ziyade tam bir agonist gibi davranabilirler; veya düşük bir intrensek aktivite düzeyine sahip olabilirler (belki onun %10-%20'si kadar) ve neredeyse bir antagonist gibi davranabilirler. Bu iki düzey arasında, parsiyel agonistlerin çok değişken bir intrensek aktivite düzeyleri ve farklı davranışsal etkileri vardır. Bu orta düzeyde intrensek aktiviteye sahip agonistlerin sonuçta ortaya çıkan farmakolojik etkileri, hedef sistemin içinde bulunduğu evreye bağlı olup insanlardaki aktivitelerinin deneysel olarak araştırılması gerekmektedir.

Seçilmiş Kaynaklar

1. Ariens EJ (1983) Intrinsic activity: partial agonists and partial antagonists. J Cardiovasc Pharmacol 5 [Suppl 1]: S8-15
2. Benkert O (1992) Dopamine autoreceptor agonists in the treatment of schizophrenia and major depression. Pharmacopsychiatry 25: 6–6
3. Carlsson A (1976) Some aspects of dopamine in the basal ganglia. In: Yahr MD (ed) The basal ganglia. Raven Press, New York, pp 181–189 Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis 419
4. Carlsson A (1983) Dopamine receptor agonists: intrinsic activity vs. state of receptor. J Neural Transm 57: 309–315
5. Carlsson A (1984) 3-(3-Hydroxyphenyl)-N-n-Propylpiperdine (3-PPP): a novel tool for the characterization of dopamine receptors. In: Usdin (ed) Catecholamines: neuropharmacology and central nervous system – therapeutic aspects. Alan R Liss, New York, pp 181–184
6. Carlsson A, Lindquist L (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol 20: 140–145
7. Clark D, Hjorth S, Carlsson A (1985a) Dopamine-receptor agonists: mechanisms underlying autoreceptor selectivity. I. Review of the evidence. J Neural Transm 62: 1–52
8. Clark D, Hjorth S, Carlsson A (1985b) Dopamine-receptor agonists: mechanisms underlying autoreceptor selectivity. II. Theoretical considerations. J Neural Transm 62: 171–207
9. Corsini GU (1981) The use of dopamine agonists in the treatments of schizophrenia. Neuropharmacology 20: 1309–1313
10. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Tolosa ES, Mendez JS, Bell-Midura M (1976) Treatment of Parkinson's disease with aporphines. Possible role of growth hormone. N Engl J Med 294: 567–572
11. Creese I (1976) Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science 192: 481–483

12. Douglas CJ (1900) Apomorphine in agitation. NY Med 71: 376
13. Farnebo LO, Hamberger B (1971) Drug-induced changes in the release of 3 H-monoamines from field stimulated rat brain slices. Acta Physiol Scand [Suppl] 371: 35–44
14. Hjorth S (1983) Central dopamine receptor agonist and antagonist actions of the enantiomers of 3-PPP. Psychopharmacology 81: 89–99
15. Kehr W, Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Atack C (1972) Evidence for a receptormediated feedback control of striatal tyrosine hydroxylase activity. J Pharm Pharmacol 24: 744–747
16. Kenakin TP (1993) Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction. Raven Press, New York
17. Klein DF, Davis JM (1969) Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. Williams and Wilkins, Baltimore
18. Krogsgaard-Larsen P (1994) Glutamic acid and schizophrenia: potential pharmacological and therapeutic approaches. In: Fog R, Gerlach J, Hemmingsen R (eds) Schizophrenia: an integrated view. Munksgaard, Copenhagen, pp 379–398
19. Lahti AC, Weiler MA, Corey PK, Lahti RA, Carlsson A, Tamminga CA (1998) Antipsychotic properties of the partial dopamine agonist (-)-3PPP in schizophrenia. Biol Psychiatry 43: 2–11
20. Langer SZ (1980) Presynaptic regulation of the release of catecholamines. Pharmacol Rev 32: 337–362
21. Magnusson T (1983) Evidence for activation of dopaminergic autoreceptors by (-)3-PPP. Acta Pharmaceut Suecica 1: 16–18
22. Murasaki M, Miura S, Ishigooka J, Ishii Y, Takahashi A, Fukuyama Y (1988) Phase I study of a new antipsychotic drug, OPC-4392. Prog Neuropsychopharmacol 12: 793–804
23. Olbrich R (1988) The effect of the partial dopamine agonist terguride on negative symptoms in schizophrenia. Pharmacopsychiatry 21: 389–390
24. Pugsley TA, Davis MD, Akunne HC, MacKenzie RG, Shih YH, Damsma G, Wikstrom H, Whetzel SZ, Georgic LM, Cooke LW (1995) Neurochemical and functional 420 C. A. Tamminga: Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis characterization of the preferentially selective dopamine D3 agonist PD 128907. J Pharmacol Exp Ther 275: 1355–1366
25. Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K (1975) Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. Proc Natl Acad Sci USA 72: 4376–4380
26. Svensson L, Ahlenius S (1983) Suppression of exploratory locomotor activity in the rat by the local application of 3-PPP enantiomers into the nucleus accumbens. Eur J Pharmacol 88: 393–397
27. Tamminga CA (1980) Antipsychotic and antidyskinetic properties of ergot dopamine agonists. Adv Biochem Psychopharmacol 23: 397–403
28. Tamminga CA (1986) Dopamine agonist treatment of schizophrenia with N-Propylnorapomorphine. Arch Gen Psychiatry 43: 398–402
29. Tamminga CA, Chase TN (1980) Bromocriptine and CF 25–397 in the treatment of tardive dyskinesia. Arch Neurol 37: 204–205
30. Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC, Davis JM (1978) Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. Science 200: 567–568
31. Tamminga CA, Cascella NG, Lahti RA, Lindberg M, Carlsson A (1992) Pharmacologic properties of (-)-3PPP (preclamol) in man. J Neural Transm [Gen Sect] 88: 165–175

32. Tamminga CA, Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. J Neural Transm. 2002 ;109:411-420.
33. Tamminga CA, Carlsson A.Partial dopamine agonists and dopaminergic stabilizers, in the treatment of psychosis. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2002;1:141-147
34. Walters JR, Bunney BS, Roth RH (1975) Piribedil and apomorphine: pre- and postsynaptic effects on dopamine synthesis and neuronal activity. Adv Neurol 9: 273–284
35. Wetzel H, Hillert A, Grunder G, Benkert O (1994) Roxindole, a dopamine autoreceptor agonist, in the treatment of positive and negative schizophrenic symptoms. Am J Psychiatry 151: 1499–1502

2-AMİSULPRİD:

Solian adı altında Avrupa ülkelerinde ve Türkiye'de psikotik bozukluklar ve şizofreni endikasyonu için ruhsatlı bir ilaç olup, henüz ABD'de FDA onayı alamamıştır. Amisulprid, ağırlıklı olarak D_3 reseptörleri olmak üzere, selektif olarak D_2 ve D_3 dopamin reseptörlerini bloke eder. Bu nedenle amisulprid dopamin antagonize edici etkisini ağırlıklı olarak, reseptörlerin 10 kat fazla bulunduğu limbik sistemde gösterir. Bu nedenle, amisulprid limbik sistem ve striatumda benzer bir bağlanma gösteren tipik bir antipsikotik olan haloperidolden belirgin bir biçimde farklıdır. Amisulprid aynı zamanda, tümü D_2 reseptörlerine kıyasla D_3 için dikkate değer ölçüde düşük bir afinite gösteren risperidon, olanzapin ve klozapin gibi diğer atipik antipsikotiklerdan da farklıdır. Ek olarak amisulprid, adrenerjik, histaminerjik, serotonerjik, muskarinik ya da histamin reseptörleri için anlamlı bir afinite göstermediğinden, yan etki profili tipik ve hatta diğer atipik antipsikotiklerın bazılarına kıyasla daha üstündür.

Dopamin reseptörlerinin bazı alt-tipleri, postsinaptik membranlardaki bu yerleşimlerine ek olarak dopamin nöronlarında presinaptik olarak da bulunurlar ve burada negatif feed-back sisteminin bir kısmını oluşturan otoreseptörler olarak etki gösterirler. Çeşitli araştırmaların sonuçları, amisulpridin düşük dozlarda bu presinaptik bölgelerde selektif olarak etki gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Sıçanlarda, dopamin agonisti apomorfinin stereotipik kemirme oluşturabilmesi gibi farmakolojik etkilerinin çoğu, postsinaptik olarak yerleşmiş dopamin reseptörlerinin stimülasyonuyla oluşmaktadır. Bununla birlikte, sıçanlarda apomorfin enjeksiyonunu takiben ortaya çıkan esnemenin presinaptik dopamin reseptörlerinin stimülasyonuyla oluştuğuna dair bulgular mevcuttur. Belirgin bir biçimde bunun aksine amisulprid, apomorfinle oluşan esnemeyi, apomorfinle oluşan kemirmeyi antagonize eden dozlara kıyasla çok daha düşük dozlarda bloke etmektedir. Dolayısı ile amisulpridin düşük dozları, ağırlıklı olarak presinaptik dopamin reseptörleri üzerinde etki gösterebilmektedir.

Amisulprid D_2/D_3 antagonistik etkisini hem frontal kortekste presinaptik olarak, hem de nucleus accumbens gibi subkortikal limbik bölgelerde postsinaptik olarak göstermektedir. Presinaptik otoreseptörlerin aktivasyonu transmitter salınımını inhibe eder; bu nedenle presinaptik D_2/D_3 blokajının dopaminerjik transmisyonu arttırması beklenmektedir. Frontal korteksteki düşük dopaminerjik aktivitenin negatif semptomları oluşturduğu, buna karşın limbik sistemdeki aşırı aktivitenin de pozitif semptomlardan sorumlu olduğu göz önüne alındığında, amisulpridin bunların her ikisini de hafifleteceği sonucu çıkarılabilir. Dolayısı ile bu bulgular, şizofreninin negatif ve pozitif semptomlarına karşı klinik aktivite ile uyumludur. Amisulprid, dopamin D_2 ve D_3 reseptörlerinde güçlü ve selektif bir bloke edici aktiviteye sahiptir.

Buna ek olarak, etkisini ağırlıklı bir biçimde limbik sistemde gösterir ve presinaptik dopamin reseptörlerini selektif olarak bloke eder. Ayrıca diğer atipik antipsikotiklerın aksine, $5HT_2$, muskarinik, α-1 adrenerjik ya da histaminerjik H_1 reseptörleri için düşük bir affinite gösterir. Bu farmakolojik profil, düşük bir yan etki sıklığı ile sonuçlanır. Bu, düşük dozlarda dahi yan etkilerle ilişkili olan tipik nöroleptiklerle elde edilen deneyime belirgin bir karşıtlık oluşturmaktadır. Amisulpirid'in böbrekten atılması da onun diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi gibi bir avantaj sağlar.

Klinik Deneyler:
Amisulprid akut alevlenmelerdeki pozitif semptomların tedavisinde, tipik antipsikotikler haloperidol, flupentiksol ve atipik ajan risperidona en azından eşdeğer bir etkinlik gösterir. Möller ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 800 mg/gün amisulprid, 20 mg/gün haloperidol karşılaştırılmış, her iki grubun da PANSS skorlarında benzer azalma olmuştur. 600/1000 mg/gün amisulprid 15/25 mg/gün flupentiksol alan hastalarla karşılaştırılmış, amisulprid pozitif semptomların tedavisinde en azından flupentiksol kadar etkili bulunmuştur

Çift-kör, çok merkezli, uluslararası bir çalışmada 228 hasta 800 mg/gün amisulprid (n = 115) ya da 8 mg/gün risperidon (n = 113) almak üzere randomize edilmiştir. Amisulpridin, akut alevlenmeler sırasındaki pozitif semptomların kontrol altına alınmasında en azından risperidon kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Amisulprid aynı zamanda, incelendiği tüm çalışmalarda tutarlı olumlu sonuçlar sağlayarak, akut hastalığı olan hastalarda birlikte bulunan negatif semptomları da azaltmaktadır (Möller ve ark. (1997), Peuskens ve ark. (1999)). Buna ek olarak, BPRS anksiyete-depresyon puanındaki ortalama düşüşle gösterildiği üzere, amisulprid, haloperidol ve flupentiksol ile karşılaştırıldığı iki çalışmada affektif semptomları tipik antipsikotiklera göre

anlamlı ölçüde daha fazla iyileştirmiş ve risperidona benzer bir etkinlik göstermiştir (Rein ve ark., 1998).

200-800 mg/gün amisulprid, pozitif ya da mikst semptomları olan 488 akut şizofreni hastasını kapsayan 12 aylık açık, randomize, çok merkezli bir çalışmada 5-20 mg/gün haloperidol ile karşılaştırılmıştır Çalışma boyunca, semptomatolojideki iyileşme (BPRS toplam puanı), amisulprid grubunda (n = 370) haloperidol grubuna (n = 118) göre anlamlı ölçüde daha büyük olmuştur (P = 0.01),ayrıca negatif semptomlar (PANSS negatif alt-ölçeği), amisulprid ile haloperidole kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla düzelmiştir). Psikososyal, sosyal ve mesleki işlevlerdeki düzelme [Global İşlev Değerlendirme Ölçeği, (GAP)], amisulprid grubunda haloperidole göre anlamlı ölçüde daha büyük olmuştur (Colonna ve ark., 2000).

Amisulprid (100-300 mg/gün) uygulanan hastalar, 6 haftalık bir ilaçtan arındırma döneminin ardından uygulanan ilk dozdan sonra 6 hafta içinde, plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla düzelme (SANS toplam puanında) göstermiştir (Boyer ve ark., 1995). Bu düzelmenin tüm negatif semptom spektrumunu kapsadığı görülmüştür (Loo ve ark., 1997). Bir diğer çalışmada, amisulprid uygulanan hastalarda, CGI ile değerlendirildiğinde, plaseboya göre anlamlı ölçüde daha yüksek bir yanıt oranı elde edilmiştir. Plaseboya karşı negatif semptomlar üzerindeki etkinlik, aynı zamanda bir tedavi kurumuna yatmamış olan ve araştırmaya alındığında depresyon derecelendirme puanı düşük olan hastalarda da gözlenmiştir. Bu çalışmalarda, amisulpridin negatif semptomlar üzerindeki etkisi pozitif semptomları hafifletmesinden bağımsız olmuştur; çünkü pozitif semptomların başlangıç derecelendirme puanı çok düşüktür ve bütün çalışmalarda tedaviyle çok az değişiklik göstermiştir (Boyer ve ark., 1995; Pallière-Martinot ve ark., 1995; Loo ve ark., 1997).

Amisulpridin Yan Etkileri:

1-EPS:

Amisulprid, haloperidol ya da flupentiksole göre daha düşük bir tedaviyle ortaya çıkan EPS insidansıyla ilişkili bulunmuştur. Hem haloperidol, hem de flupentiksol ile antipsikotik tedavi kullanım oranı amisulpride göre anlamlı ölçüde daha yüksektir (sırasıyla %29'a karşı %56 ve %43'e karşı %61) (Möller ve ark., 1997; Wetzel ve ark., 1998).

Bir başka çalışmada, çalışma başlangıcında ve sonunca Barnes Akatizi Ölçeği ile değerlendirildiğinde amisulpridin tolerabilitesinin haloperidole göre daha

üstün olduğu doğrulanmıştır: amisulprid grubunda 'hafif' ile 'şiddetli' arasında derecelendirilen hastaların oranı %10'dan %8'e düşmüş, buna karşılık haloperidol grubunda %16'dan %21'e çıkmıştır. Çalışma sonunda gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak yüksek bir anlamlılık düzeyine ulaşmıştır (Colonna ve ark., 2000).

2-Kilo:
Hem amisulprid, hem de risperidon genel olarak benzer biçimde iyi tolere edilse de, amisulprid vücut ağırlığında daha az artışla ilişkili olabilir: karşılaştırmalı bir çalışmada, vücut ağırlığındaki artış amisulprid grubunda 0.4 kg risperidon grubunda 1.4 kg olarak saptanmıştır (Peuskens ve ark., 1999).

3-PRL Yükselmesi:
Amisulprid ile yapılan çalışmalarda hiperprolaktinemi bildirilmiştir; ancak bu durum risperidon ile de ortaya çıkabilir (Taylor, 1997;)

SONUÇ:

Sözü edilen bu bulgular, amisulpridin gerçekten de klozapin ve risperidon gibi diğer atipik antipsikotiklerdan farklı bir terapötik profile sahip 'atipik' bir atipik ajan olduğunu göstermektedir. Bu atipik etkililik, amisulpridin son derece selektif dopamin D_3/D_2 reseptör antagonizmi , ek olarak limbik alanlar için selektiviteyle kombine eden farmakolojik profiline bağlanabilir. Amisulpridin yukarıda geçen reseptör afinitesi ve reseptörlerden hızlı ayrılma özellikleri birleştiğinde ona iyi bir tolerabilite kazandırır ve ağırlıklı olarak ister pozitif, ister negatif olsun şizofreni semptomlarının etkili bir biçimde kontrol altına alınmasını sağlar ve affektif semptomların hafifletilmesinde ek bir yarar oluşturur. Hem akut, hem de kronik tedavide yüksek bir etkinlik ve tolerabilite gözlenmiştir. Bu profil, amisulpridi yalnızca tipik antipsikotiklerden değil, aynı zamanda diğer atipik antipsikotiklerdan da ayırmaktadır. Bu nedenle amisulprid gerçekten de hastanın değişen gereksinimlerine göre uyarlanarak kullanılabilen 'dopamin stabilizörü 3. kuşak bir atipik' antipsikotiktir ve dolayısı ile şizofreni tedavisinde ilk basamak tedavi seçeneği olarak uygundur.

Kaynaklar

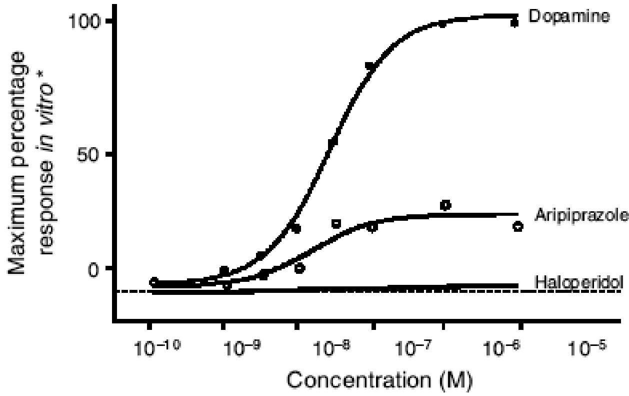
1. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain--a systematic review. Acta Psychiatr Scand. 2000 Jun;101(6):416-32.
2. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. Int Clin Psychopharmacol. 2000 Jan;15(1):13-22.

3. Moller HJ, Boyer P, Fleurot O, Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. PROD-ASLP Study Group. Psychopharmacology (Berl). 1997 Aug;132(4):396-401
4. Wetzel H, Grunder G, Hillert A, Philipp M, Gattaz WF, Sauer H, Adler G, Schroder J, Rein W, Benkert O. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology -- a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. The Amisulpride Study Group. Psychopharmacology (Berl). 1998 Jun;137(3):223-32.
5. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. Br J Psychiatry. 1997 Jan;170:18-22.
6. Paillere-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL, Aubin F. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. Am J Psychiatry. 1995 Jan;152(1):130-4.
7. Moller HJ.Amisulpride: limbic specificity and the mechanism of antipsychotic atypicality. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 Oct;27(7):1101-11.
8. Peuskens J, Moller HJ, Puech A. Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. Eur Neuropsychopharmacol. 2002 Aug;12(4):305-10.
9. Bottlender R, Jager M, Hofschuster E, Dobmeier P, Moller HJ.Neuroleptic malignant syndrome due to atypical neuroleptics: three episodes in one patient. Pharmacopsychiatry. 2002 May;35(3):119-21
10. Moller HJ. Amisulpride: efficacy in the management of chronic patients with predominant negative symptoms of schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2001 Oct;251(5):217-24
11. Moller HJ. New i.e. atypical neuroleptic agents for negative symptoms of schizophrenia: results and methodological problems of evaluation] Nervenarzt. 2000 May;71(5):345-53.
12. Moller HJ. Amisulpride: a review of its efficacy in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2000;400:17-22.
13. Peuskens J, Bech P, Moller HJ, Bale R, Fleurot O, Rein W. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride study group. Psychiatry Res. 1999 Nov 8;88(2):107-17
14. Rein W, Turjanski S. Clinical update on amisulpride in deficit schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol. 1997 May;12 Suppl 2:S19-27.
15. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. Br J Psychiatry. 1995 Jan;166(1):68-72.

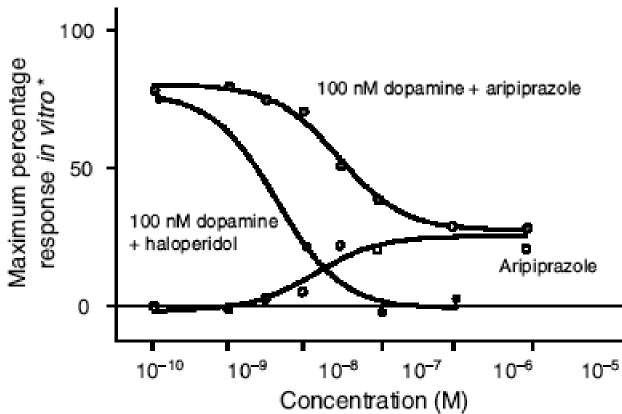
3- ARİPİPRAZOL

Aripiprazol Otsuka America ve Bristol Myers Squibb tarafından geliştirilen yeni bir antipsikotiktir. ABD'de Eylül 2002'de FDA onayı alarak "Abilfy" adı altında piyasaya verilmiştir. İnsan D_2 reseptörlerine yüksek afiniteli parsiyel agonist etkilidir. D_4-reseptörlerine daha az afinitesi vardır. Aripiprazol 5-HT_{1A} reseptörlerinde parsiyel agonist ve 5-HT_{2A} reseptörlerinde antagonistik aktivite yapar. Kolinerjik muskarinik reseptörlerde kayda değer aktivitesi yoktur.

Aripiprazol, yüksek düzeyde D_2 reseptörü antagonisti etkisine karşılık, orta derecede D_3 blokajı yapar. Presinaptik dopamin otoreseptörlerine parsiyel agonist; postsinaptik D_2 antagonisti etkilerinden dolayı bifazik etki ettiği, dolayısıyla limbik bölgede dopamin miktarını azaltıp; striatal bölgede ise dopamin miktarını artırarak şizofreninin negatif belirtileri ve depresyon üzerine etkili olduğu saptandığından; aripiprazol ve benzeri etkide bulunan ilaçlar bazı yazarlar tarafından 'dopamine system stabilizers = dopamin sistemi dengeleyicileri = üçüncü kuşak antipsikotikler' olarak da sınıflandırılmışlardır. (Şekil 1,2) (37,38).



Şekil 1: Aripiprazol dopaminin aksine parsiyal agonist özelliklere sahiptir (18)



Şekil 2: Aripiprazol dopaminin varlığında antagonist özelliklere sahiptir (18).

Aripiprazol ‘dopamin sistem stabilizörü’ olan bir yeni antipsikotiktir. Daha az PRL yükselmesine, çok az kilo alımına ve EPS’e yol açar.

Aripiprazol dopamin reseptörlerinin bir parsiyel agonisti (veya mikst agonist-antagonist)dir ve apomorfininin –indüklediği stereotipik davranışı katalepsiyle sonuçlanmayacak düşük dozlarda engeller. Buradan daha az EPS yan etkisi olacağı çıkarsanabilir. Aripiprazol klozapine benzer şekilde 5-HT_7 reseptörlerine afinitesi varken, 5-HT_6 reseptörlerine klozapinden daha az afinitesi vardır (1).

Aripiprazol köpeklerde haloperidolle karşılaştırıldığında başlangıç değerlerine göre nabız ve kan basıncında artış oluştururken, haloperidol ise azalma yapmıştır.

EKG’de PR ve QT intervallerini uzatmıştır (yaklaşık 10 milisaniye) fakat QRS veya QTc mesafesini etkilememiştir. Haloperidol grubunda, QRS aralığı, QT intervali (yakalşık 10-25 milisaniye) QTc (yaklalşık 10-25 milisaniye)uzamıştır (2).

Hayvan çalışmalarında haloperidolden daha az prolaktinemiye yol açmıştır (3,4).

Kimyasal Yapısı
Aripiprazol bir kinolon türevidir. Kimyasal molekül: 7-[4-[-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone, C23H27Cl2N3O2.

Farmakokinetiği ve Metabolizması
Gönüllülere iki hafta süreyle verilen günlük 0.5 mg aripiprazol %40 D_2 ve D_3 reseptörlerinde tutulum yapmaktadır. Günlük doz 30 mg’a çıktığında ise D_2 ve D_3 reseptörlerindeki tutulum %95’e yükselmektedir (5,6).

Hem CYP3A4 ve hem deCYP2D6 enzimleri aripiprazol molekülünün metabolizmasından sorumludurlar. Yarı ömrü doza bağlı olarak ortalama 48-68 saat arasında değişir. O nedenle tek doz uygulama yapılmalıdır. Serum kararlılık düzeyine (steady-state concentrations) iki haftada ulaşır (7).

Major metaboliti dehydro-aripiprazol de D_2-reseptörlerine %40 afinite gösterir. Aripiprazolün eliminasyon yarı ömrü 75 saat ve dehidroaripiprazolün eliminasyon yarı ömrü ise 94 saattir. Oral alımda %87’si iyi emilir. Damar dışı iyi yayılır. Normal dozlarda %99 dan fazla miktarda serum proteinlerine bağlı dolaşır.

Aripiprazol dehydrogenation,hydroxylation ve N-dealkylation yoluyla metabolize edilir. CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri dehydrogenation ve hydroxylation'a ve CYP 3A4 Ndealkylation'a aracılık ederler. İlacın %60 yüksek dozuna maruz kalan beyaz ırktan insaların %8'i zayıf metabolize edicilerdir. Bu gibi hastalarda ortalama ilaç eliminasyon yarı ömrü 146 saate kadar uzayabilir. Yaşlılarda aripiprazol klerensi düşer.

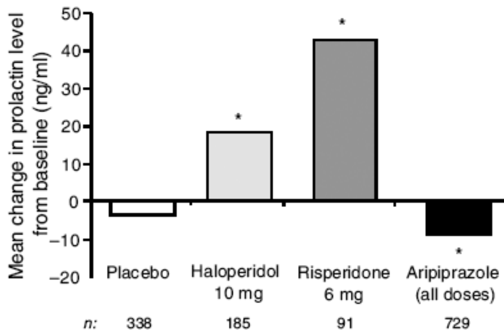
Farmakoloji

Aripirazolün dual etkisi sonucu ve de parsiyel agonist özelliğinden dolayı nigrostriatal ve tubero-infundibular yolaklarda yan etki görülmezken, mezolimbik yolakda aşırı dopamin aktivitesi baskılanarak pozitif belirtiler ortdan kaldırılırken; mezokortikal bölgedeki dazalmış dopamin aktivitesi artırılarak negatif belirtiler de düzeltilmektedir.

Aripiprazol insan D_2 reseptörlerine yüksek oranda parsiyel agonist afinite gösterirken; 5-HT_{1A} reseptörlerinde parsiyel agonist (buspirona benzer anksiyolitik etki) ve 5-HT_{2A} reseptörlerinde antagonist (negatif semptomları düzeltici etki) aktivite gösterir.

Aripiprazol insan D_2 reseptörlerine yüksek afinite gösterirken (Ki = 0.8 nM), yine aripiprazol insan D_3 reseptörlerine (Ki = 13nM) ve dopamin otoreseptörlerine yüksek afinite gösterir. D_4-reseptörlerine afinitesi daha azdır ve D_1- reseptörlerine afinitesi ihmal edilecek düzeydedir. Bunlar da onun düşük EPS yan etki profilini açıklar (9).

Şekil 3'de de görüldüğü gibi aripiprazol plaseboya göre PRL düzeylerini olduğu gibi TDdeki anormal hareketleri de düşürücü yönde etkiler. Bunların nedeni dopamine D_2-reseptörlereinin up-regule olduğu varsayılmaktadır.



Şekil 3: Aripiprazol plaseboya göre PRL düzeylerini düşürücü yönde etkiler (10).

Aripiprazol orta derecede $\alpha 1$ adrenerjik ve H_1 reseptörlerine afinitesi var iken,muskarinik reseptörlere yoktur.

Etkililik

Kane ve ark.nın 2002'de yayınlanan bir çalışmasında aripiprazol ve haloperidolü 4 hafta çift-kör randomize, çok merkezli bir çalışma ile karşılaştırıldı. Onlar plaseboya karşı aripiprazol için günlük 15mg ve 30mg iki doz kullandılar ve haloperidol (10mg/gün) karşılaştırdılar. 414 yatan astanın yaşları 18-65/yıl ve DSM-IV'e göre şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı alan hastalardı. Hastaların 2/3'ünden fazlası erkekdi. Etkilik belirlemesinde Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) total, PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS-dan türetilmiş Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Skalası (BPRS), KlinikGlobalİzlenim (CGI)-hastalığın şiddeti ve ortalama CGI iyileşmesi skorlarına bakılmıştır (14).

Emniyet ve yan etkiler için EPS, kilo alımı,serum PRL ve QTc aralığı için EKG çekimi yapılmıştır. Aripiprazol her iki dozda ve haloperidol 10 mglık dozda başlangıç değerlerine göre PANSS total, PANSS pozitif, PANSS-dan türetilmiş Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Skalası (BPRS) ve CGI- hastalık şiddeti skorları plasebo ile karşılaştırlmıştır. Aripiprazol 15 mg ve haloperidol 10 mg PANSS negatif skorlarda plasebodan anlamlı olarak üstün bulunmuşlardır. Haloperidol'ün aksine aripiprazol plaseboya eşdeğer EPS ve PRL yükselmesi yanetkilerine yol açmıştır. İlginçtir ki, PANSS total, BPRS core ve CG skorları yönünden 15 mg.lık aripiprazol dozu 30mg/günlük dozdan ve hem haloperidol ve hem de plasebodan daha iyi sonuç vermiştir (14).

Pigott ve ark.nın (21) 26 haftalık çalışmasında DSM-IV şizofreni tanısı alan ve relaps durumları belirlenmeye çalışılan 310 hasta randomize, çitf- kör ve plasebo kontrollü çalışmada hastlalara 15 mg aripirazol veya plasebo verilmiştir. Aripirazol ile Kaplan-Meier'e göre relapsları engelleme (hastalanmama oranı 26. haftada aripirazol için %62.6 ve plasebo için %39.4 anlamlı olarak plaseboya göre çok daha iyi bulunmuştur.

Cornblatt ve arkadaşlarının (22) 26 haftalık açık çalışmasında şizofrenide nörokognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini belirlemek amacıyla aripiprazol (30 mg/gün) ve olanzapin (15 mg/gün) karşılaştırılmış ve genel bilişsel yetenekleri her iki ilaç da iyi yönde etkilerken; sözel bellekte aripiprazol olanzapin'e göre farklı biçimde daha daha iyi bulunmuştur. Bunun aripirazolün nedeni mezokortikal yolakta parsiyel agonist etkisi sonucu negatif semptomlar üzerine etki etmesi sonucu olabilir.

Kujawa ve ark. nın bir yıldan fazla 861 aripirazol 433 haloperidol kullanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, çalışmayı terk etme ve hareket bozukluklarına aripiprazol grubunda daha az rastlandı(23).

Kostic ve ark.nın 52 haftalık çalışmada 861 aripirazol 433 haloperidol kullanan aynı grupta PANSS negatif belirti altskoruları karşılaştırıldığında aripiprazol grubunda negatif belirti altskorları anlamlı olarak daha iyi düzelmiştir(20).

Kujawa ve ark. 117'sine aripirazol ve 54'üne plasebo verilen şizoaffektif bozukluğu olan hasta karşılaştırıldığında PANSS total skorları karşılaştırıldığında aripiprazol grubunda PANSS'ın depresyon/anksiyete kümesi belirti altskorları anlamlı olarak daha iyi düzelmiştir. Bu durum ariprazolün 5-HT_{2A} reseptörlerinde antagonist (negatif semptomları düzeltici etki) aktivite göstermesinden kaynaklandığı sanılmaktadır (24).

Stock ve ark.nın 52 hafta boyunca 861 aripiprazol alan kronik şizofren ile 433 haloperidol alan hastanın karşılaştırma çalışmasında aripirazolün MADRS ve PANSS'ın depresyon/anksiyete skorlarını anlamlı olarak düşürdükleri bulunmuştur (19).

de Deyn ve ark. 10 haftalık 208 Alzheimer hastalığı olan kişiye randomize aripiprazol ve plasebo vermişler aripiorazol grubunda plaseboya göre BPRS total ve psikotik skorlarda anlamlı düzelme olmuştur (37).

Keck ark.nın 2003'de yayınlanan bir çalışmasında aripiprazol ve haloperidolü 12 hafta randomize, çok merkezli bir çalışma ile bipolar bozukluk akut manik atak tanısı almış 347 hastada karşılaştırıldı.

12. haftada aripiprazol grubundki hastalar haloperidol grundakilere göre anlamlı olarak daha iyi cevap vermişleridir.

Findling ve ark.nın açık etiketli küçük çaptaki (n=12) çocuk grubuyla yaptıklrı bir çalışmada, davranım bozukluğunda aripirazolün agresyon düeyini düşürdüğü bildirilmiştir (26).

Diğer Antipsikotiklerden Aripirazole Geçiş

Casey ve ark. başlıca geçiş stratejilerini aşağıdaki gibi sıralamışlardır (29):

(a) Aripiprazole 30 mg/gün dozla hemen başla ve eski antipsikotiği aynı anda hemen kes.

(b) Aripiprazole 30 mg/gün dozla hemen başla ve eski antipsikotiği tedricen iki

haftada kes.

(c) Aripiprazole 30 mg/gün doza tedricen çık ve eski antipsikotiği tedricen iki haftada kes.

Bu üç yöntem arasında fark bulunmamıştır. Arpiprazole geçişte genellikle kilo kaybı gözlenmiştir.Bu Özellikle olanzapinden aripirazole geçişte daha belirgin olmuştur (18).

Yan Etkiler

Aripiprazolün yan etkileri tabolda özetlenmiştir.

Tablo 1: Aripirazol ile tedavi sırasında görülen yan etkilerin yüzdesi (36).

Yan etki	Plasebo (n=413) %	Aripirazol (Günlük doz >2mg) (n=926)
Baş ağrısı	25	3 2
Kaygı	24	25
Bulantı	10	14
Baş dönmesi	7	11
Kusma	7	12
Somnolans	8	1 1
Kabızlık	8	10
Akatizi	7	10
Asteni	5	5
Tremor	2	3
Görme bulanıklığı	1	3

Aripirazole bağlı ortostatik hipotansiyon α-1 adrenerjik reseptör antagonizması ile ilgilidir. Somnolans %11 olup; araç kullananlarda tehlikeli olabilir.

Marder ve ark.nın (31) yaptıkları kısa süreli bir çalışmasında aripiprazol (n=932) ve haloperidol (n=201) ve plasebo (n=416) randomize, çok merkezli bir çalışma ile şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastalar karşılaştırıldı. Aripirazol iyi tolere edilidi ve plaseboya yakın yan etkiler gözlendi. Aripirazol haloperidole göre daha az akatizi, EPS ve somnolansa yol açtı. Abnormal

Involuntary Movement Skalası, Simpson-Angus Skalası (SAS) veya Barnes akatizi skorları yönünden aripirazol ve plasebo farksızdı. Aripipirazol ile çok az bir kilo alımı oldu. PRL düzeyleri değişmedi (32,33).

McQuade ve ark.nın (18) 317 hastada olanzapin ve aripirazolün randomize kullanıldığı 26 haftalık çalışmalarında göre olanzapine göre aripiprazolle tedavi edilen hastalarda anlamlı olarak daha az kilo alımı (olanzapin ile ortalama 4.23 kg ve aripirazol ile ortalama 1.37 kg) ile trigliserid vekolesterol yükelmesi görüldü.

Saha ve ark. (32) ile Kane ve ark. (14) aripiprazol ile QTc uzamasını plasebodan farksız buldular.

Sugiyama ve ark köpeklerde düşük doz aripiprazol ile pozitif kronotrop ve inotrop etkiler ile ventrikülün efektif refrakter periyodu (ERP)nda kısalma ve total periferal dirençde düşme buldular. Daha yüksek dozlarda ise, aripiprazol negatif kronotrop ve inotrop etkilere yol açmıştır. Bununla beraber bu etkiler haloperidolden daha azdır. Yazarlar haloperidole göre aripirazolü daha güvenli bulmuşlardır (16).

Cornblatt ve arkadaşları (22), önceden risperidon veya ketiapinle tedavi edilen hastaların kolesterol düzeylerini düşürdüğünü; çalışmanın olanzapin kolunu oluşturan hastlarada başlangıç değerlerine göre kolesterol seviyelerinin yükseldiğini 26 haftalık çalışma sonunda plazma lipid düzeylerinin değişmediğini bildirmişlerdir (19).

Tedavinin erken dönemlerinde 926 hastadan sadece bir hastada epileptik nöbet meydana gelmiştir (34).

NMS ilacı premarketing aşamasında iki olguda bildirilmiştir (36).

Diğer bildirlmiş yan etkileri hipertansiyon, taşikardi,anoreksi,ekimozikilo kaybı, hotilite, intihar düşünceleri ve manik reaksiyondur (36).

Ani kesmelerde ilacı çekilme belirtileri olduğu bildirilmiştir (36).

Kronik zehirlenme halinde albino rat'larda retinal dejenerasyon bildirilmiştir (36).

İlaç Etkileşmeleri

Aripiprazol antiadrenerjik reseptör etkisinden dolayı antihipertansiflerin etkisini artırabilir.

Karbamazepin CYP3A4 üzerinden klerensini artırarak kan düzeyini düşürür. Aripiprazol dozu karbamazepinle birlikte kullanıldığında iki kata kadar artırılmalıdır (36).

Fluoksetin, kinidin ve paroksetin gibi CYP2D6 inhibitörleri aripiprazol atılımını azalttıklarından kan düzeyini artırırlar. Valproat aripiprazolün kan düzeyini düşürür. Aripiprazol warfarin veya omeprazolün farmakokinetiklerini etkilemez (36).

Sonuç

Aripiprazol D_2- ve D_3 reseptörlerine ve dopamin otoreseptörlerine yüksek afinitesi olan yeni bir antipsikotiktir.

Ayrıca, 5-HT_{1A}- reseptör parsiyel agonisti 5-HT_{2A}-reseptör antagonisti özellikleri de vardır. Bu parsiyel agonist etkisi, dopamin yolaklarında, dopamin işlevinin azaldığı yerlerde artırma, arttığı yerlede de azaltma gibi bir düzenleyici işlevine işaret etmektedir. Bupreklinik sava, klinik çalışmalardan gelen kanıtlar ise, şizofreninin hem pozitif ve negatif belirtilerinin ve hem de afektif belirtilerini azaltması tarzındaki klinik etkinliğidir. Diğer sağlam bir dayanak da şizofreni ve şizoafektif bozuklukları hem haloperidol ve hem de olanzapinden daha iyi tedavi etmiş olmasıdır.

İleride yapılcak çalışmalar aripiprazolün, diğer psikiyatrik bozukluklar, örneğin mani ve demanslarda görülen psikotik belirtilerin tedavisinde de etkinliğini gösterebilecek işaretler içermektedir.

Kaynaklar

1. Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, et al. OPC-14597, a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. J Pharmacol Ther 1995;274:329-36.
2. Sugiyama A, Satoh Y, Hashimoto K. In vivo canine model comparison of cardiohemodynamic and electrophysiological effects of a new antipsychotic drug aripirazol (OPC-14597) to haloperidol. Toks Appl Pharmacol 2001;173:120-8.
3. Inoue A, Seto M, Sugita S, et al. Differential effects on D2 dopamine receptor and prolactin gene ekspression by haloperidol and anpiprazole in the rat pituitary. Mol Brain Res 1998;55:285-92.

4. InoucT, Domae M,Yamada K, Furukawa T Effects of the novel antipsychotic agent OPC-14597 on prolactin release from the rat anterior pituitary gland. J Pharmacol Eksp Ther 1996; 277:137-43.
5. Yokoi F, Grunder G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, Ravert H, Suri A, Bramer S, Wong, DF. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [11C] raclopride. Neuropsychopharmacol 2002;27:248-59
6. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. Eur J Pharmacol 2002;441(3):137-40
7. Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. The pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole following single and multiple oral dose administration. Int J Neuropsychopharm 2000;3(Suppl 1):S123
8. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tattori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic is a high affinity partial agonist at human D2 receptors. J Pharmacol Expl Ther 2002;302;381-9
9. Matsubayashi H, Amano T, Sasa M. Inhibition by aripiprazole of dopaminergic inputs to striatal neurons from substantia nigra. Psychopharmacol 1999;146(2):139-43
10. Carson W, Saha AR, Iwamoto T et al. Meta-analysis of prolactin effects with aripiprazole. Int J Neuropsychopharmacol. 2002;5(Suppl 1):S186
11. Inoue A, Miki S, Seto M, Kikuchi T, Morita S, Ueda H, Misu Y, Nakata Y. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. Eur J Pharmacol 1997;321(1):105-11
12. Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y, Morita S. 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. J Pharmacol Expl Ther 1995;274(1):329-36
13. Bourin M, Auby P, Swanmik R, Marcus R, McQuafe R. Aripirazole vs haloperidol for maintained treatment effect in acute mania. Poster presentation, ECNP, Prague, 2003
14. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psych 2002;63(9):763-71
15. Daniel DG, Saha AR, Ingenito G, Carson WH, Dunbar GC. Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of a phase II study result. Int. J Neuropsychopharm 2000;3(Suppl. 1):S157
16. Sugiyama A, Satoh Y, Hashimoto K. In vivo canine model comparison of cardiohemodynamic and electrophysiological effects of a new antipsychotic drug aripiprazole (OPC-14597) to haloperidol. Tox Applied Pharmacol 2001;173(2):120-8
17. Lahti AC, Weiler MA, Corey PK, Lahti RA, Carlsson A, Tamminga CA. Antipsychotic properties of the partial dopamine agonist (–)-3-(3-hydroxyphenyl)-N-n-propylpiperidine (preclamol) in schizophrenia. Biol Psych 1998;43:2-11
18. McQuade RD, Jody DN, Kujawa MJ, Carson WH, Iwamoto T, Archibald DG, Stock, EG. Long-term weight effects of aripiprazole vs olanzapine. Poster presentation at APA, San Francisco, 2003

19. Stock EG, Archibald DG, Tourkodimitris S, Kujawa MJ, Marcus R, Carson WH. Long-term effects of aripiprazole on affective symptoms of schizophrenia. Poster presentation at APA, San Francisco, 2003
20. Kostic D, Manos G, Stock EG, Jody DN, Archibald DG, Tourkodimitris S, Marcus R, Iwamoto T, Carson W. Poster presentation, ECNP, Prague, 2003
21. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo controlled 26-week study. J Clin Psych 2003;64:1048-56
22. Cornblatt B, Kern RS, Carson WH, Dunbar GC, Ali M, Ingenito G, Green MF. An open label comparison of the neurocognitive effects of aripiprazole vs. olanzapine in patients with stable psychosis. Data presented at Mount Sinai Conference on cognition and schizophrenia, British Columbia, Canada, 2001
23. Kujawa M, Saha A, Ingenito GG, Ali M, Luo X, Archibald DG, Carson WH. Aripiprazole for long-term maintenance treatment of schizophrenia. Poster presentation, APA, Philadelphia, 2002
24. Kujawa M, Stringfellow J, Hardy S, Ali M, Lam S, Marcus R, Stock E. The efficacy of aripiprazole in patients with schizoaffective disorder. Poster presentation, APA, San Francisco, 2003
25. Carson WH, Archibald DG, Manos G, Kostic D, Marcus R, Stock EG. Short-term efficacy of aripiprazole on depression/anxiety in schizophrenia. Poster presentation, APA, San Francisco, 2003
26. Stock EG, Marder SR, Jody DN, Kaplita SB, Saha AR, Carson WH, Torbeyns AF. Plasma lipid levels and glycemic control in long-term treatment with aripiprazole. Poster presentation, ECNP, Prague, 2003
27. Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G. A placebo controlled double blind study of the efficacy and safety of aripirazole in patients with acute bipolar mania. Am J Psychiatry 2003;160:1651-8
28. Findling RL, Blumer JL, Kauffman R, Batterson JR, Gilbert DL, Bramer S, Marcus R. Aripirazole in pediatric conduct disorder: a pilot study. Poster presentation, ECNP, Prague, 2003
29. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingenito GG. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. Psychopharmacol 2003; April, 391-9
30. Larson G, Lehrmann J, Berger B, Tsao C, Phillips K. Prior exposure to typical or atypical antipsychotics as a factor of aripiprazole's effect on weight. Data presented at New Clinical Drug Evaluation Unit 41st annual meeting, Phoenix, Arizona, USA, 2001
31. Marder, SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, Saha A, Ali M, Iwamoto T. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. Schizo Res 2003; June, 123-36
32. Saha AR, Carson WH, Ali MW, Dunbar GC, Ingenito G. Efficacy and safety of aripiprazole and risperidone vs. placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. W J Biol Psychiat 2001;2(Suppl. 1):305S
33. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. Expert Opin Pharmacother 2002;3(10):1381-91
34. Canive JM, Lewine JD, Edgar JC, Davis JT, Miller GA, Torres F, Tuason VB. Spontaneous brain magnetic activity in schizophrenia patients treated with aripiprazole. Psychopharmacol Bull 1998;34 (1):101-5

35. Bramer S, Shoaf S, Salazar D, Mallikaarjun S. Lack of effect of renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of aripirazole. Poster presentation, ECNP, Prague, 2003
36. Green B. Focus on aripiprazole Curr Med Res Opin 2004; 20:207-213
37. de Deyn P, Jeste D, Auby P, Goyvaerts H, Brede C, Schneider L, Mintzer J, Iwamoto I, Carson W. Arpiprazole treatment for psychosis in patients with Alzheimer's disease. Poster presentation, ECNP, Prague, 2003

Bölüm 38

KLİNİK UYGULAMADA ANTİPSİKOTİK TEDAVİNİN AMAÇLARI, YENİ ANTİPSİKOTİKLER ve YAN ETKİLERİ

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

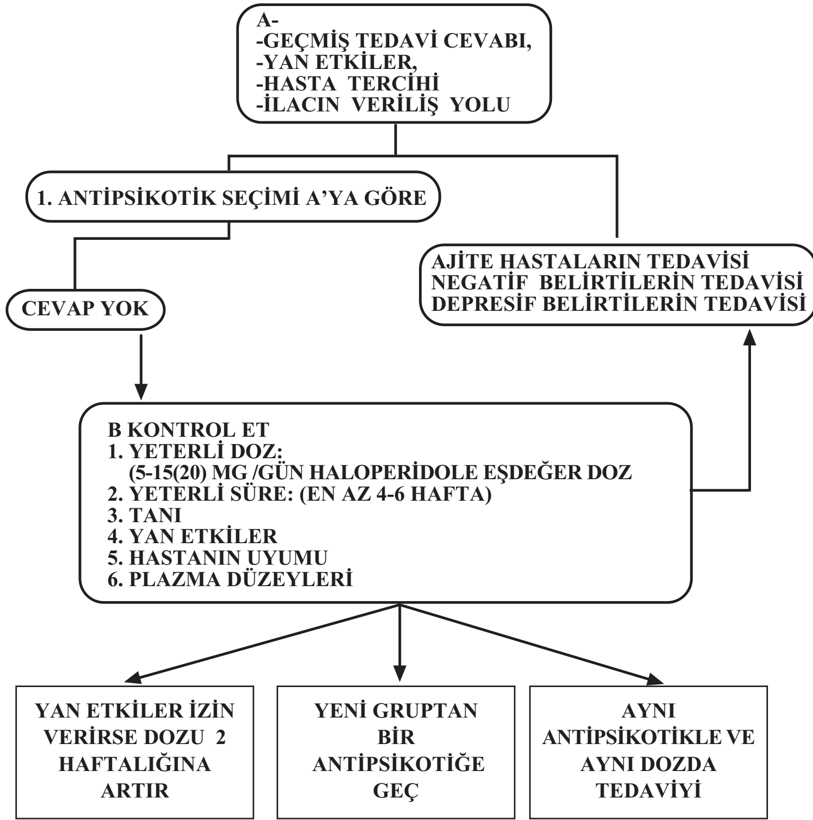
Şizofreninin akut fazı, genellikle pozitif belirtiler daha baskın olmakla birlikte, hem pozitif hem de negatif şiddetli psikotik belirtilerın ortaya çıkışıyla karakterizedir; aynı zamanda affektif belirtiler da ortaya çıkabilir ya da şiddeti artırabilir. Akut faz ani bir şekilde başlayabilir ya da 4 yıla dek uzayabilen bir prodromal dönemle gizli bir ilerleme gösterebilir. Psikotik belirtiler arttığında, hastalar kendilerine ya da başkalarına zarar verebilir, aileleri, arkadaşları ve çalışma arkadaşlarıyla ilişkileri bozulabilir ve genellikle kendi bakımlarını uygun bir biçimde yapamazlar. Akut epizodlar hastalığın ilk belirtileri olabilir ya da hastalığın seyri boyunca relaps olarak ortaya çıkabilir. Akut psikotik belirtilerın şiddeti 'stabilizasyon' fazında genellikle azalır ve 'stabil' faz boyunca bu belirtiler ortadan kalkar.

Şizofreninin ilk epizodunu yaşayan hastaların, gelecek 2-3 yıl boyunca karşı karşıya oldukları relaps riski oranı %60-90'dır; yani yüksek relaps riski, halen multipl epizodları olan hastalarınkiyle aynıdır. Bunun yanı sıra, psikozun tedaviden önceki süresi, özellikle ilk-epizod yaşayan hastalarda sonucun öngörülmesini sağlayan önemli bir faktör olabilir. Buna ek olarak, akut epizodları izleyen rezidüel belirtiler genellikle sıkıntı verici ve kısıtlayıcıdır. Önlenebilmekle birlikte, relaps riski yüksek olduğunda, hastalığın ilk 5-10 yılında kötüleşme olasılığı çok yüksektir. Aslında bazı hastalarda ilk 6-12 ay içinde daha fazla kötüleşme görülebilmektedir. Hastaların çoğu daha sonra bir plato fazına girecek, ancak zaman zaman daha fazla relaps yaşayacaktır. Bazıları için her bir relaps daha fazla kötüleşmeye ve tedaviye direncin artmasına yol açacaktır. Hastalığın bu tür özellikleri tedaviye erken başlanması ve uzun sürdürülmesi için çok güçlü bir sav oluşturmaktadır.

Şizofreni tedavisinde, tedavinin hedefleri davranış bozukluğu gibi belirtilerın kontrol edilmesi, hastanın kendine zarar vermesinin önlenmesi ve mümkün olan en iyi işlev düzeyine hızla geri dönecek şekilde etki sağlanması olmalıdır. Hem kısa, hem de uzun dönemli tedavi planına karar verilmesi, bunun hasta ve hasta ailesi ile tartışılması ve onlarla işbirliği anlaşması yapılarak gelecek için desteklerinin kazanılması da önemlidir.

Bu nedenle seçilen tedavinin etkisi erken başlamalı ve hastanın işlevselliği için

gerekli yeteneklerinde üzerinde advers etkilere yol açmaksızın psikotik belirtileri hafifletmelidir. Psikoz kontrol altına alındıktan sonra ilaç değiştirilme ve yeni bir tedavi rejimi oluşturulma gereksiniminden kaçınmak için tedavinin uzun dönem kullanıma uygunluğu düşünülmelidir. İdeal olarak seçilen ilaç uzun dönemli tedaviye uyumun bozulmasıyla sonuçlanacak gereksiz ve sıkıntı yaratan advers olaylara yol açmamalıdır. Hem negatif, hem de pozitif belirtileri etkin bir biçimde kontrol altına alan ve anlamlı yan etkilere yol açmaksızın etkisi erken başlayan ilaçların gerekli olduğu açıktır.



Şekil 1: Akut Şizofrenik Atağın Farmakolojik Tedavi Stratejileri (I) (Khan 2002'den)

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Tipik antipsikotikler

Tipik antipsikotiklerin bir dizi önemli dezavantajı vardır. 1- Negatif ve affektif belirtilerin kontrol altına alınmasinda yalnızca sinirli bir etkinliğe sahiptir. 2-

Tipik antipsikotiklerin uygulandığı hastaların yaklaşık %30'u tedaviye cevap vermez ya da yalnızca kısmi bir cevap verir. 3- Özellikle ekstrapiramidal belirtiler olmak üzere kabul edilemez ve kısıtlayıcı advers etkilerle ilişkilidir. Bu yan etkiler hastaların tedaviye uyumunu, rehabilitasyon potansiyelini olumsuz yönde etkiler ve yaşam niteliklerini bozar.

Atipik antipsikotikler

Atipik antipsikotikler, akut fazın tedavisi ve pozitif belirtilerin kontrol altına alınmasında en az tipik antipsikotikler kadar etkilidir. Ek olarak, belli avantajları vardır. Bunlar, dopamin reseptörlerine daha spesifik bir antagonizmaları olması ile potansiyel olarak tedaviye uyumu arttıran ve sonuç olarak relapsi önleyen EPS sıklığının düşük olmasını içerir.

TİPİK mi ATİPİK mi?

Atipiklik Ölçütleri:

Klozapin'e bezer belirtiler olup:

1- Düşük EPS,
2- Tardif diskinezi (TD) yapmaması,
3- Prolaktin (PRL)'i artırmaması,
4- Reseptörden çabuk ayrılma,
5- Limbik seçicilik,
6- Multipl reseptörle etkileşim (amisulprid hariç),
7- Negatif belirtilere de etkili olma,
8- Dirençli olgularda da etkili olma.

İdeal antipsikotikleri tanımlayan klinik özellikleri sıralayacak olursak:

1- Sizofreninin psikotik belirtilerine karşı etkilerinin olması gerekir.
2- Daha önce klasik=tipik antipsikotiklere cevap vermeyen hastaların pozitif belirtilerine karşı, birincil ve/veya ikincil negatif belirtilere karşı etkinlik göstermeleri veya şizofrenik hastanın düşünme ve işlev görme yetisini bozan nörobilissel yetersizliklerin iyileşmesini sağlamaları ve hastaların yaşam kalitelerini artırması gerekir.
3- Akut EPS (parkinsonizm, akut distoni veya akatizi) veya tardiv diskinezi semptomu ortaya çıkarmamalı ya da çok az çıkarmalıdırlar.
4- Prolaktin seviyesini, oligomenore veya galaktore gibi endokrin yan etkilerle sonuçlanacak düzeyde yükseltmemelidirler (1).
5- Şizofreninin negatif belirtilerine karşı da etkili olmalıdır.

Her atipik antipsikotik bu istenen klinik özelliklerin tümünü göstermemektedir. Tedaviye dirençli şizofreniklerin %30 ila %60'ında etkili olan klozapinin dozla artan epilepsi ve sık takip gerektiren, yaşamı tehdit edici hematotoksisite

riskleri, klozapin kullanımını kısıtlamaktadır (2).

Yeni = Atipik Antipsikotiklerin Etkileri:

1- Atipik antipsikotikler hem pozitif ve hem de negatif belirtiler üzerine etkilidir.
2- Atipikler en az konvansiyonel antipsikotikler (haloperidol gibi) kadar pozitif belirtiler üzerine etkilidir.
3- Atipikler negatif belirtiler üzerine konvansiyonel antipsikotikler (haloperidol gibi) etkileri istatistiksel olarak üstündür.
4- Tüm atipikler depresif belirtiler üzerine plasebo ve konvansiyonel antipsikotikler (haloperidol gibi) etkileri istatistiksel olarak üstündür.
5- Tüm atipikler bilişsel belirtiler üzerine plasebo ve konvansiyonel antipsikotikler (haloperidol gibi) etkileri istatistiksel olarak üstündür, bu da hastaları psikoterapiye uyumunu ve rehabilitasyonlarını kolaylaştırır.

KUŞAK ÇATIŞMASI: Birinci Kuşak vs Yeni (2. ve 3. Kuşak) Antipsikotikler:

Birinci kuşak antipsikotikler şizofreninin sadece pozitif belirtileri üzerine etkili olurken; striatum'daki D_2 reseptölerinin blokajı EPS belirtilerine ve frontal bölgedeki hipodopaminerji negatif ve defisit hipotalamopitüiter eksen üzerindeki D_2 blokajı ise hiperprolaktinemi gibi istenmeyen yan etkilere yol açar.

Bu nedenlerle son zamanlarda yeni antipsikotikler daha çok yan etki farklılıklarıyla gündeme geldiklerinden, ister istemez klinisyenlerin acaba birinci kuşak mı seçmeli, yoksa ikinci kuşak mı? gibi sorular akıllarını kurcalamaktadır. Yine de, son zamanlarda yapılan bir araştırmada, ABD'de reçete edilen oral antipsikotiklerin %85'ini SDA'leri (risperidon %30, olanzapin %30, ketiapin %17, ziprasidon %8'ini oluşturmaktadır (Nasrallah 2002).

KUŞAK ÇATIŞMASI: Birinci Kuşak ve Yeni Antipsikotiklerin Yan Etki Farklılıkları:

Birinci kuşak antipiskotiklerin çeşitli ciddi ve hasta uyuncunu bozan yan etkilerinin yanında, her ne kadar 1. kuşak antipsikotikler kadar ve yeni antipsikotikler sınıfından her antipsikotikte aynı düzeyde olmasa da, yeni antipsikotiklerin de kendilerine göre yan etkileri vardır. Klozapin dışındaki yeni antipsikotikler agranulositoza yol açmazken, her ilaç kendine göre değişmekle birlikte çesitli yan etkilere sahiptir. Örneğin:

1- Doza bağlı hafif EPS (risperidon, ziprasidon, amisulpirid),
2- Prolaktin yükselmesi (amisulprid, risperidon)

3- Metabolik belirtiler (kilo alımı ve/ veya hiperglisemi ve bazı olgularda Tip II diyabet yapıcı etkileri (klozapin,olanzapin,risperidon),
4- Hiperlipidemi yapıcı etki (klozapin, olanzapin, ketiapin),
5- EKG'de QTc uzaması yapıcı yan etkileri (sertindol, ziprasidon).

İlk Epizod Psikozlarda EPS Benzeri Belirti (rijidite, hipokinezi, v.b.) Prevalansı:

HİÇ İLAÇ KULLANMAYAN HASTALARDA .... %17
KLASİK ANTİPSİKOTİKLERLE TEDAVİ EDİLEN HASTALARDA......................... %60
SDA'LARLA TEDAVİYE GEÇİLDİĞİNDE İSE …..%27
BAŞLANGIÇTAN İTİBAREN SDA'LARLA TEDAVİ EDİLEN İLK EPİZOD HASTALARINDA EPS PREVALANSI …..%0-27

(Kopala ve ark.1998)

TİPİK ANTİPSİKOTİK ANTİPSİKOTİKLERLE TEDAVİNİN SINIRLI YÖNLERİ

Tipik antipsikotiklerin, özellikle uzun süreli şizofreni tedavisinde kullanıldıklarında sınırlı kaldıkları açıkça ortadadır. Tedaviye yetersiz uyum önemli bir sorundur: hastaların %60-79'u birkaç ay içinde tedaviyi bırakmaktadır. Tipik antipsikotikler aynı zamanda şizofreninin hem negatif belirtileri, hem de bilişsel defisitlerinin kontrol altına alınmasında görece etkisizdir. Buna ek olarak, bu antipsikotiklerin, hastaların %5-10'unda geri dönüşümsüz olan tardif diskinezi de dahil olmak üzere motor yan etkileri vardır, disfori ve anhedoni gibi affektif yan etkiler oluşturabilirler. Son olarak, hastaların %8-30'u tipik antipsikotik antipsikotiklerla tedaviye cevap vermez ya da yalnızca kısmi cevap verirler.

Bu sorunların çoğu ve özellikle tedaviye uyumdaki yetersizlik, akut tedaviden çok uzun süreli tedavide aşikâr hale gelmekte ve bu nedenle çoğu yalnızca birkaç hafta süren klinik çalışmalar sırasında tam olarak ortaya konulamayabilmektedir. Şizofreni hastalarının çoıu uzun süreli tedaviye gereksinim duymakta ve dolayısıyla tedaviye uyumu arttıran ilaçlar avantaj sağlamaktadır.

ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERİN NEGATİF BELİRTİLER VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Atipik antipsikotiklerın kullanıma sunulması, hem hekimler hem de hastalarda geçmişe oranla daha yüksek beklentiler oluşturmuştur. Sonuç olarak, uzun zamandır göz ardı edilen etkinlik kriterleri daha fazla dikkat gerektirmektedir ve

yaşam kalitesinin özellikle uzun dönemde, tedavinin önemli bir boyutu olduğu ortaya konmuştur. Dolayısı ile etkinlik kanıtı yalnızca hekim tarafından değerlendirilen psikopatolojideki düzelme, tolerabilite ve hasta uyumunu değil, aynı zamanda hasta tarafından değerlendirilen iyilik hali ve yaşam kalitesini de kapsamalıdır. Bu tür öznel değerlendirme ölçeklerinin kullanılması, tipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda, yalnızca motor etkilerin değil, affektif ve emosyonel defisitlerin de ortaya çıktığını ve sonuç olarak da yaşam kalitesinin bozulduğunu göstermiştir. Bu sendrom iyi tanınmakta ve 'farmakojenik depresyon', 'akinetik depresyon' ve 'farmakojenik anhedoni' olarak adlandırılmaktadır; ancak sistematik olarak araştırılmamıştır. Bu belirtilerın, klinik muayene ve sık kullanılan değerlendirme ölçeklerinin görece duyarlı olmaması nedeniyle, şizofreninin negatif belirtilerından ayırt edilmesi çoğunlukla güçtür ve gerçekten de negatif belirtilerle karıştırılabilir. Bununla birlikte, günümüzde bu sendromun en azından kısmen, hastalığın tedavisinde tipik antipsikotiklerin kullanılmasına bağlı olduğu yolunda ikna edici bulgular mevcuttur.

Örneğin, hastalara klozapin ya da tipik antipsikotik (haloperidol ya da flupentiksol) uygulanan karşılaştırmalı bir çalışmada (Naber, 1995), toplam puan ya da emosyonel regülasyon, öz-denetim, ruhsal işlevsellik, topluma katılım ve fiziksel işlevsellikten oluşan beş alt-ölçek açısından değerlendirildiğinde, klozapin alan hastalarda daha büyük bir iyilik durumu bildirilmiştir. Bu bulgu, klozapin ile elde edilen %50-90 oranındaki belirgin biçimde yüksek hasta uyumuyla tutarlılık göstermektedir (1993; Peacock ve Gerlach, 1994; Lieberman ve ark., 1994).

Antipsikotik ilaçların yaşam niteliği üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışma, Meltzer ve ark. tarafından yürütülmüştür (1990): altı aylık açık çalışmada klozapin, Heinrich Ölçeği ile değerlendirilen yaşam niteliğini, tüm alt-ölçek puanlarında belirgin bir biçimde arttırmıştır. Klozapinin haloperidole göre daha üstün olduğu bir çift-kör çalışmada da belgelenmiştir (Rosenheck ve ark., 1997). İlk çift-kör çalışmada yaşam niteliği olanzapin ve haloperidol karşılaştırılarak ölçülmüş ve 6 hafta sonra ve 1 yıla varan bir süre boyunca sürdürülen tedavide yine olanzapin lehine anlamlı bir farklılık saptanmıştır (Revicki ve ark., 1999). Sekiz aylık risperidon tedavisinin değerlendirildiği bir açık çalışmada (Bobes ve ark., 1998), 2. ayda BPRS puanlarında anlamlı bir azalma ve 8 ay içinde yaşam niteliğinde (Kısa Form Genel Sağlık Anketi, SF-36) ile değerlendirilen tüm alanlarda anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Mevcut bulgular, atipik antipsikotiklerin daha eski tipik antipsikotiklera göre

birçok üstünlüğü olduğunu doğrulamaktadır. Atipik antipsikotiklerın daha eski antipsikotiklerla karşılaştırılabilir bir antipsikotik etkinliğe sahip olduğu ve aynı zamanda negatif belirtiler ve bilişsel defisitlerin tedavisinde daha büyük bir etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Bu da hastaneye başvuru gereksinimini azaltmakta ve dolayısı ile başarılı rehabilitasyon ve psikososyal tedavi olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle öznel iyilik hali, yaşam niteliği ve hatta uzun-dönemli seyirde düzelme lehinedir. Sonuç olarak hastaların çoğu ve özellikle bunların görece büyük bir bölümü atipik antipsikotiklerı tipik antipsikotiklera tercih etmektedir.

Farklı atipik antipsikotikler doğrudan karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle seçim, hastanın bireysel gereksinimleri ile her bir ilacın yan etki profili arasındaki dengeye bağlıdır. Bu kararın hastaların katılımıyla verilmesi ve onların mevcut farklı atipik antipsikotiklera karşı tolerabilitelerinin değerlendirilmesi çoğunlukla yararlıdır.

Atipik antipsikotikler, bazı önemli konular açısından tipik antipsikotiklere karşı üstünlük göstermiştir; bunlar negatif belirtilerın kontrol edilmesinde daha etkili olmakla kalmayıp, affektif belirtiler ve yaşam kalitesinde belirgin biçimde daha fazla düzelme ile ilişkilidir.

Yeni antipsikotiklerin farklı reseptör profilleri ve seçilen antipsikotik tipi, yeni antipsikotiğin farklı nörotransmitter sistemleriyle etkileşimleri ve sonuç olarak terapötik etkileri ve yan etkileri açısından yol gösterici olabilir. Hiperprolaktinemi öyküsü bulunması durumunda, klozapin, olanzapin ya da ketiapin seçilecek ilaçlardır. Vücut ağırlığı artışının sorun oluşturması durumunda ziprasidon ya da amisulprid önerilmektedir. Şizofreninin negatif belirtilerının bulunması durumunda düşük doz amisulprid uygun olabilir; belirgin depresif belirtiler için amisulprid, olanzapin ya da ziprasidon tercih edilmektedir. Zaman zaman ilk olarak bir başka yeni antipsikotik denenmesi önerilse de, dirençli psikotik belirtiler için klozapin tercih edilebilir (Marder, 1996).

Tüm yeni nesil ilaçlar şizofreni nin pozitif belirtileri üzerine 1. kuşak antipsikotikler kadar etkili iken; özellikle bazı yeni antipsikotikler (amisulprid ve aripiprazol) negatif belirtiler üzerine de etkilidir. Yine klozapin tedaviye dirençli şizofrenlerde de etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antipsikotiktir.

Tablo 1: Yeni Antipsikotikler Piyasaya Veriliş ve FDA Onay Tarihleri

Atipik Antipsikotik Adı	Ticari Adı	Firma	FDA Onayı
Amisulprid	Solian	Sanofi-Synthelabo	YOK1996'dan beri Avrupa'da
Klozapin	Leponex	Novartis	1989
Risperidon	Risperdal	Jannssen	1994
Olanzapin	Zyprexa	Eli Lilly	1996
Ketiapin	Seroquel	Astra Zeneca	1997
Ziprasidon	Zeldox	Pfizer	2001
Zotepin	Orion	Nipolept/Zoleptil	YOK1998 Almanya-Japonya
Sertindol	Serdolect	Lundbeck	YOK? 2002 Avrupa da bazı ülkeler
Aripiprazol	Abilify	Bristol Myers Squib	2003

Tablo 2: D2/5-HT2 Reseptör Tutulumlari: (Goldstein JM,2000)

Reseptör	Klozapin	Risperidon	Ketiapin	Olanzapin	Sertindol	Ziprasidon	Amisulprid
D2	Orta	Yüksek	Düşük / orta	Orta / yüksek	?Yüksek veya düşük ?	Yüksek	Yüksek
5-HT2	Çok yüksek	Yüksek/ çok yüksek	Orta / yüksek	Yüksek	Yüksek	Çok yüksek	Çok düşük

Tablo 3: Yeni Antipsikotikler ve Bilişsel İşlevler: (Nasrallah H, Smeltzer D, 2002)

İLAÇ	Working memory	Sözel akıcılık	İcra işlevleri	Sözel bellek	Uzaysal bellek	Dikkat	Sözel öğrenme
Klozapin	0	+	+	0	0	+	0
Risperidon	+	0	+	±	0	+	±
Olanzapin		+	+	+	0	+	+
Ketiapin	+	+	+	0	0	+	0
Ziprasidon	+	0	+	0	0	0	+

SDA'lerin en büyük eksikliği paranteral ve /veya depo formalarının olmayışı idi. Ancak ziprasidon ve olanzapin'in İ.M. formu ve risperidon'un uzun etkili depo formu (Risperdal Consta) bu eksikliklerini tamamlayıcı yönde atılmış önemli adımlardır. Bu adımları oral uzun etkili ve dilaltı çabuk kana karışan formların takip edeceğini umuyorum.

Atipik antipsikotikler birbirlerine ve tipik antipsikotiklere pozitif ve negatif belirtiler üzerine oldukça benzer etkinlik gösterirken; birbirlerinden ve özellikle tipik antipsikotiklerden duygudurum belirtilerı (depresyon, anksiyete, hostilite ve agresyon) üzerine ve bilişsel belirtiler üzerine daha etkilidirler.

İLAÇ DEĞİŞTİRME YAKLAŞIMLARI

Bazı Avrupalı hekimler tarafından daha az sıklıkla ve daha dikkatli bir biçimde reçete edildikleri görülmekle birlikte, atipik antipsikotikler günümüzde ABD'de reçete edilen tedavilerin yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Bununla birlikte Belçika'da hastanede tedavi edilen şizofreni hastalarının %61'ine (bunların %42'si monoterapi şeklinde olmak üzere) en az bir yeni antipsikotik uygulanmaktadır (De Hert ve ark., 2000).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2002'de öngördüğü, konsensus yönergelerinde, yeni antipsikotiklerin, özellikle ilk akut epizod hastaları, negatif semptomlu hastalar, diğer antipsikotiklera dirençli hastalar, önemli ekstrapiramidal belirtilerı ve tardif diskinezi bulunan hastalar için olmak üzere şizofreni hastaları için ilk basamak tedavi ya da en azından ilk alternatif olması gerektiği belirtilmektedir.

Atipik antipsikotikler (amisulprid, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon ve zotepin), yüksek bir yarar/risk oranına, geniş bir semptom spektrumunda tedavi edici etkiye ve az sayıda advers etkiye sahiptir. Daha eski tipik antipsikotiklere oranla, atipik antipsikotikler hastalar tarafından daha iyi kabul edilmekte ve bu da hasta uyumunun artışı ve bu nedenle idame tedavisinde daha az relaps ortaya çıkmasıyla sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak, hastalar topluma ve iş yaşamına yeniden katılma programlarına daha büyük oranda katılabilmekte ve bu programları daha fazla sürdürebilmektedir.

İLAÇ DEĞİŞTİRİLMESİ ENDİKASYONLARI

Hastaların klasik bir antipsikotikten yeni bir antipsikotik ajana geçirilmesi için birkaç endikasyon söz konusudur. Majör endikasyonlar, dirençli pozitif belirtilerle birlikte yetersiz cevap ve idame tedavisine rağmen relaps görülmesidir. Aynı zamanda, belirgin negatif belirtileri ya da bilişsel defisitleri olan hastalar, yeni antipsikotiklerle tedavi için adaydır.

Eski antipsikotiklerle ilişkili yan etkiler, daha yeni bir ajana geçiş için bir diğer önemli endikasyondur. Ekstrapiramidal yan etkiler (parkinsonizm, distoni, akatizi ve tardif diskinezi) ve disforik reaksiyonlar ya da nöroleptiğin neden olduğu defisit sendromu (NIDS) gibi öznel yan etkiler sıklıkla tedaviye uyumun ortadan kalkmasına neden olmakta ve hastaların rehabilitasyon programlarına katılımını önlemektedir. Atipik antipsikotikler daha düşük bir tardif diskinezi riskiyle taşırlar. Özellikle tardif diskinezi riski altındaki hastalar (gençler, yaşlı hastalar ya da organik beyin hastalığı olanlar) yeni antipsikotiklerle tedavi edilmelidir. Yeni antipsikotiklerin affektif belirtilerı tedavi edici etkiye sahip

olmaları nedeniyle, önemli bir affektif sendromu (özellikle depresyon) olan hastalar da daha yeni bir ajana geçiş için uygun adaylardır.

Antipsikotikler arasında geçiş yapıldığında önemli bir sorun, belirtilerin alevlenmesi ya da relaps ortaya çıkması riskidir. Bu nedenle yan etki görülmeyen ve iyi bir psikososyal entegrasyon sağlayan stabil hastalarda ve aynı şekilde depo ilaç tedavisiyle stabilize olan ve oral ilaç tedavisine uyum sağlayamadıkları ve işbirliği yapamadıkları bilinen hastalarda ve/veya uzun süreli yoğun izlemin garanti edilemediği hastalarda mevcut tedavi rejimi sürdürülmelidir. Klozapin ile stabilize olan hastalarda tedavi bir diğer antipsikotikle değiştirildiğinde relaps riski özellikle yüksektir; bu tip bir geçişin dikkatle değerlendirilmesi gereklidir. Madde kötüye kullanımı genellikle tedaviye uyumun düşük olmasıyla ilişkilidir ve kısmen klasik antipsikotiklerle tedavinin yan etkilerini azaltmaya yönelik bir girişimden kaynaklanan kötüye kullanım ortadan kaldırılmadan, tedavinin değiştirilmesi, muhtemelen tedaviye uyumu arttırmayacaktır. Aynı zamanda hastanın majör yaşamsal stresler yaşama olasılığı bulunduğunda (örneğin yeni bir iş, taşınma, yakın ilişkilerdeki bir değişiklik) veya hasta yakın zamanda hastaneden ayrıldıysa ya da bir psikotik epizod geçirdiyse, antipsikotik tedaviyi değiştirmek mantıklı olmayacaktır. Hasta, ailesi ya da bakıcılarının reddetmesi ya da çekinmeleri durumunda veya bunun sonucunda hastanın yoğun bir izlem için işbirliği konusunda bir belirsizlik bulunması halinde, tedaviler arasında geçiş yapılması daha karmaşıktır.

GERİ ÇEKİLME SENDROMLARI

Antipsikotik ilacın kesilmesinden sonraki ilk iki hafta içinde ortaya çıkan antipsikotik geriçekilme sendromunu tanımlanmıştır. Bu sendrom, bulantı, kusma, diyare, terleme, uykusuzluk ve kas ağrısı gibi spesifik olmayan belirtilerla karakterizedir. Bu sendromun santral nörotransmitter sistemlerdeki değişikliklere ya da geçici otonom disfonksiyona bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu belirtiler, en fazla potensi düşük antipsikotiklerin aniden bırakılmasından sonra ya da antikolinerjik ilaçların bırakılmasıyla eşzamanlı olarak bildirilmiştir; bu nedenle bunların kolinerjik rebound'a bağlı olabileceği düşünülmüştür. Klasik antipsikotikler (örneğin tioridazin, klorpromazin) ve bazı yeni antipsikotikler (örneğin klozapin, olanzapin) santral ve periferik antikolinerjik özelliklere sahiptir ve tedavinin ya da antiparkinson ilacın kesilmesi, kolinerjik rebound ile sonuçlanır. Kolinerjik rebound influenza benzeri bir sendromla (bulantı, kırgınlık, aşırı terleme, kusma ve uykusuzluk), bazen de anksiyete, halüsinasyonlar, disfori ve depresif belirtilerla da karakterizedir. Bu tip belirtiler muhtemelen kolinoseptif nöronlardaki aşırı

duyarlılaşmaya bağlıdır ve tedavinin bırakılmasından 1-4 gün sonra ortaya çıkmakta ve 1-2 haftada geçmektedir.

Ani geriçekilme, rebound parkinsonizm, distoni ve akatizi gibi daha belirgin motor belirtiler oluşturabilir. İlaca bağlı Parkinsonizm, nöroleptiğin kesilmesini takiben düzelme eğilimi göstermektedir. Bununla birlikte, depo tedaviden sonra haftalar ve hatta aylar boyunca sürebilir. Antiparkinson ilaçlar antipsikotiklerle aynı zamanda bırakıldığında, parkinsonizm belirtilerı (rijidite, tremor ve akinezi), antipsikotiklerin daha yavaş ortadan kalkan beklenmeyen dopamin bloke edici etkilerine bağlı olarak 1-4 gün sonra ortaya çıkabilir. (Gardos ve ark., 1987; Sramek ve ark., 1987).

Antipsikotikler kesildiğinde ya da bunların dozu azaltıldığında, daha önce asemptomatik olan hastalarda dahi sıklıkla diskinezi gelişir ya da kötüleşir. Geriçekilme diskinezisi, dopamin reseptörlerinin geçici dengesizliği ya da aşırı duyarlılığına bağlı olarak gelişebilir; 6 hafta sonra spontan olarak ortadan kalkar. 6-12 haftadan uzun süren diskinezi, muhtemelen antipsikotik tedavisine bağlı olarak asemptomatik kalan, yalnızca antipsikotiklerin azaltılması ya da kesilmesinden sonra ortaya çıkan gizli diskinezidir.

İlacın bırakılmasından sonraki ilk hafta boyunca relaps riski düşük olmakla birlikte, aşamalı olarak bırakılmasının aksine, antipsikotik tedavinin hızla kesilmesi psikotik relaps riskini arttırmaktadır. Bir meta-analizde, Viguera ve ark. (1997) tarafından, relapsın, ilacın aniden kesilmesinden sonra (3 haftadan daha kısa) daha erken ve muhtemelen daha sık ortaya çıktığı ve relaps riskinin tedavi edilmeyen hastalardan daha fazla bile olabileceği gösterilmiştir. Gardos ve ark. (1978), hastaların %40'ında oral tedavinin durdurulmasından sonraki 2 hafta içinde belirtilerda alevlenme görüldüğünü belirtmektedir. Relaps için risk faktörleri, gençlik çağı ve erkek cinsiyet; yakın tarihte hastaneye başvuru; yüksek dozda antipsikotikler ve klozapin tedavisi; organik beyin bozukluğu ve madde kötüye kullanımı; erken başlayan psikoz ve düşük premorbid sosyal uyumu kapsamaktadır. Psikotik relaps, antipsikotik ilacın bırakılmasına ya da psikososyal strese bağlanabilir. Bazı yazarlar, önceki tedavi ve ilacın bırakılmasının, relaps riskini arttıran bir farmakolojik strese yol açan, serebral nörotransmitter sistemlerde farmakodinamik değişiklikler oluşturduğunu düşünmektedir. Dopaminerjik reseptörlerin aşırı duyarlılığının, bu yüksek psikotik relaps riskini açıklayan bir mekanizma olduğuda öne sürülmüştür. Spesifik olarak klozapin tedavisinin bırakılmasının hastaları yüksek psikotik relaps riskiyle karşı karşıya getirdiği belirtilmekte ve Meltzer (1997) bunun serotonerjik sistemlerin regülasyonunun bozulmasına bağlı olabileceğini ileri sürmektedir.

İLAÇ DEĞİŞTİRME PROSEDÜRÜ

İlaç değiştirme kararı yalnızca kesin bir tanı konduğunda, endikasyonlar ve kontrendikasyonlar dikkatle değerlendirilerek verilmelidir. Daha sonraki kararlar, uygulanacak prosedür, zamanlama, izlem ve yeni ilacın seçimi ile ilgilidir. Hasta, bir atipik ile tedavi edildiğinde konvansiyonel bir antipsikotik tedavisine göre işlevleri daha iyi olacağından psikolojik eğitim önemlidir. İlaç değistirme kararı verilmeden önce, semptom kontrolü ve tolerans açısından hastanın daha önce denediği tedavi/tedavilerin (doz ve kullanım süresi de dahil) araştırılması ve buna verdiği cevabın değerlendirilmesi ve her bir birey için geçiş endikasyonunun belirlenmesi önemlidir. Aynı zamanda, hastanın geçmişte uygulanan ya da yeni önerilen tedaviye ilişkin, özellikle tedavi sonuçları ve yan etkilere yönelik kuşkuları ya da beklentilerinin anlaşılması da önem taşır. Bu, kaçınılmaz bir biçimde düş kırıklığı yaratan ve hastanın yeni tedaviye uyumunu bozan gerçekçi olmayan beklentilerin artışını önlemek açısından önemlidir. Aynı zamanda, belirtilerin kötüleşmesi ya da relaps tehlikesi durumunda zamanında ve yeterli önlem almayı sağlamak için geriçekilme belirtileri ve erken uyarı belirtileri konusunda eğitim verilmesi gereklidir. Bunun yanı sıra hastaya değişimin nasıl yapılacağının, değişim prosedürünün ve zamanlamasının (örneğin kısa ya da uzun dönemli çapraz-ayarlama) ve katılacağı izlemin yapısının açıklanması da önemlidir.

Hastalar, aileler ve bakıcılar, ilaç değişimi konusunda tam anlamıyla bilgilendirilmeli ve uzun süreli yeni bir tedaviye devam edip etmeme kararını vermeden önce en az 6-8 hafta ya da olguların çoğunda, uygun olduğunda en az 3 ay süreyle bir deneme yapmayı kabul etme konusunda cesaretlendirilmelidir.

İki temel geçiş prosedürü mevcuttur. Bunların ilki olan ‘açık’ yöntem, önceki tedavinin kesilmesi ve daha sonra yeni bir tedaviye başlanmasıdır. Bu yöntemin üstünlüğü, eski ve yeni tedaviler arasında farmakolojik etkileri ya da yan etkileri açısından bir çakışma olmaması ve ilaç hataları açısından daha düşük bir risk taşımasıdır. İkinci ve daha fazla tercih edilen yöntem ise, daha önce uygulanan tedavi ile yeni antipsikotik tedavinin çakıştığı çapraz-ayarlamalı yöntemdir (Taylor, 1997; Weiden ve ark., 1997).

İlk durumda, önceki tedavi kesilir ve bir washout döneminden sonra yeni tedaviye başlanır. Önceki tedavi birdenbire ya da aşamalı olarak durdurulabilir. Tedavinin aniden kesilmesi geriçekilme sorunları ve daha yüksek bir relaps riski oluşturabilir. Bunu gerçekleştirmenin daha fazla kabul gören bir yolu daha önce uygulanan antipsikotik (ve birlikte uygulanan herhangi bir ilaç) dozunun giderek azaltılmasından sonra, bir washout döneminin ardından yeni tedavinin

titre edilmesidir. Yeni bir tedaviye başlamadan, daha önce uygulanan tedavinin durdurulması, farmakokinetik ya da farmakodinamik etkilerin çok az çakışması ya da hiç çakışmamasıyla, temiz bir değişiklik yapılmasını sağlar. Böylece, daha önce uygulanan tedavinin yan etkileri, yeni tedavinin değerlendirilmesi açısından bir komplikasyon oluşturmayacaktır. Bu aynı zamanda ilaç hataları riski düşük olan basit bir yöntemdir. Bununla birlikte, bir ajanın progresif olarak kesilmesi ve bir diğerinin titre edilmesi zaman alır ve birkaç hafta süreyle tedavi edici dozların altında uygulamalara neden olabilir. Çarpıcı yan etkiler (örn. malign nöroleptik sendrom, önemli elektrokardiyografik anomaliler, agranülositoz) mevcut olduğunda, bazen tedavinin birdenbire kesilmesi endikedir. Bununla birlikte, bu durum geriçekilme belirtilerına ya da relaps oluşumuna yol açabilir. Uzun yarılanma ömrü nedeniyle, depo ilaç progresif olarak azaltılmadan ya da doz düşürülmeden kesilebilir.

Daha önce uygulanan tedavi ve yeni tedavi çapraz-ayarlamalı olarak çakıştığında, daha önce uygulanan ilacın günlük dozu progresif bir biçimde aşamalı olarak azaltılır (3-7 günde bir yaklaşık %30-50) ve daha sonra yeni ilaç tedavisine başlanarak, terapötik bir cevap elde edilinceye değin ilaç dozu progresif bir biçimde titre edilir. Stabilize edilmesi güç olan daha genç hastalarda; yakın zamanda relaps yaşamış ya da ayaktan tedavi edilen veya daha önce yüksek dozda düşük potensli antipsikotikler ya da klozapin ile tedavi edilen yaşlı hastalarda bu süreç yavaşlatılmalıdır.

Konvansiyonel bir antipsikotikten atipik bir antipsikotiğe geçiş ilaç etkileşimleriyle sonuçlanabilir. Pek çok yeni antipsikotik yalnızca dopaminerjik transmisyonu engellemez, aynı zamanda diğer baz serebral ve periferik nörotransmitter sistemleri de etkiler (adrenerjik, histaminerjik, kolinerjik ve serotonerjik). Çakışma dönemi boyunca, karbamazepin, klozapin ve serotonin seçici geri alım inhibitörleri gibi antipsikotiklerla farmakokinetik etkileşimler ortaya çıkabilir. Klozapin tedavisi başlatıldığında, hipotansif, sedatif ve epileptojenik etkilerine bağlı olarak dozun basamaklı bir biçimde arttırılması gereklidir. Kan diskrazileriyle ilişkili diğer ilaçlardan kaçınılmalıdır. Yine hipotansif etkileri nedeniyle, ketiapin progresif titrasyon gerektirmektedir (Borison, 1996).

Antipsikotik ilaç dozunun düşürülmesi sedasyon düzeyini de düşürebilir ve bu nedenle sedatifler ya da anksiyolitiklerin sürdürülmesi veya tedaviye eklenmesi gerekli olabilir. Belirtilerın kötüleşmesi durumunda tedaviye sedatif bir ilaç eklenebilir ya da daha önce uygulanan tedavinin kesilmesi daha yavaş bir hale getirilebilir. Rebound parkinsonizm, distoni ve akatizi gibi geriçekilme

sendromlarının düzelmesi, geçişten sonra 1-4 hafta süreyle antikolinerjik ilaç tedavisi sürdürülerek ya da nihai hedef monoterapi olduğundan geçici olarak antikolinerjik ilaç ya da beta-bloker eklenerek sağlanabilir. Geriçekilme diskinezisi muhtemelen 2-3 hafta sonra ortadan kalkacaktır; tardiv diskinezinin persistan olması durumunda seçilecek tedavi yeni antipsikotiklerdir.

GÜVENLİ GEÇİŞ:

Bir ilaçtan diğerine (bir 1. kuşak antipsikotikten 2. ve/ veya 3. kuşak antipsikotiğe) geçerken dikkat edilmezse relapsa davetiye çıkarılmış olur:
1. Bir. ilaç ani kesilmemeli çünkü, 2. ilacın serum kararlılık düzeyi en az 4-6 günde oluşur. Bu nedenle 1. ilaç bu sürede yavaş yavaş azaltılırken, 2. ilaç tam dozda ilk günden itibaren başlanmalıdır.
2. Ayrıca 1. ilacın çekilme belirtileri engellenmiş olur.

Tablo 4: Yeni Antipsikotiklerin Şizofreni Tedavisindeki Dozları: (Nasrallah 2002)

İlaç	Başlangıç mg/gün	Ilk Epizod mg/gün	Kronik /Relaps mg/gün	Tedaviye Dirençli mg/gün
Klozapin LEPONEX	400-600 Ranj:100-1000	-	-	400-600
Risperidon RİSPERDAL	6 Ranj:6-16	2-4	4-6	6-8
Olanzapin ZYPREXA	10 Ranj:10-20	10-15	15-30	20-40
Ketiapin SEROQUEL	150-300 Ranj:750-800	400-600	400-800	+ 600
Amisulprid SOLİAN	200-600 Ranj:200-1600	200-600	400-800	+ 800
Ziprasidon ZELDOX /GEODON	40-120 Ranj:20-160	40-120	120-160	160-200

2.1.6- KUŞAK ÇATIŞMASI: Klinik Uygulamada Pratik Öneriler:

Tablo 5: Özel Hasta Gruplarında Farmakokinetik Değişiklikler: (Nasrallah H, Smeltzer D,2002)

İlaç	Yaşlı	Renal Yetmezlik	KC Yetmezliği	Irk, Cinsiyet
Klozapin	çok düşük doz	= doz	düşük doz	kadınlarda düşük doz
Risperidon	çok düşük doz	düşük doz	doz	Asyalılarda düşük doz? CYP 2D6
Olanzapin	düşük doz %35	= doz	= doz	kadınlarda Asyalılarda düşük doz?
Sertindol	= doz	= doz	düşük doz % 50	kadınlarda düşük doz CYP 2D6
Ketiapin	= doz	= doz	Hafifçe düşük doz	= doz
Ziprasidon	= doz	= doz	= doz	?

Tablo 6: Çeşitli Risk Hasta Grupları için Pratik Rehber: (Nasrallah H, Smeltzer D,2002)

Yan Etki	Riskli Hasta Grubu	DAHA UYGUN SEÇİM	DAHA AZ UYGUN SEÇİM	EN KÖTÜ SEÇİM
EPS	Yağlı, çocuk; ilk epizod; BP; Şizofreni H.; Siyah, Asyallar	Olanzapin Ketiapin	(>6 mg/gün) Risperidon Amisulprid	-
PRL	Adolesan Genç erişkin	Ketiapin	Risperidon,	Amisulprid
KILO	Çocuk; Genç;Kadın; Mizaç Bzkl; Ailede: Kilo ve DM; Hipertansiyon öyküsü	Ziprasidon	Olanzapin	Klozapin
Diyabet	Kilolu ve Ailede: Kilo ve DM öyküsü	Ziprasidon	Risperidon Olanzapin Ketiapin	Klozapin
Hiperlipidemi	Kilolu ve Ailede: Hiperlipidemi ve DM öyküsü	Ketiapin	Klozapin Risperidon, Olanzapin, Ziprasidon	-
Kardiyak	Kalp Hstl	Olanzapin, Risperidon, Ketiapin	Ziprasidon	-

YENİ ANTİPSİKOTİKLERİN YAN ETKİLERİ:

Nörolojik:
- Akut hareket bozuklukları
- Epilepsi

Metabolik :
- Obesite,
- Dislipidemi,
- Hiperglisemi/ diyabet.

Endokrin:
- Hiperprolaktinemi,
- Diyabet

Kardiyovaskuler:
- Q-Tc uzaması,
- Ortostatik Hipotansiyon

Diğer:
- Hematoljik, sedasyon, okuler, antikolinerjik, hepatik.

Tablo 7: Yeni Antipsikotiklerin Yan Etki Farklılıkları

Yan Etkiler	1. derecede	2. derecede	3. derecede	4. derecede
Ortostatik HT	Klozapin	Ketiapin	Olanzapin	Risperidon
Sedasyon	Klozapin	Ketiapin	Olanzapin	Risperidon
Hematolojik	Klozapin	-	-	-
Antikolinerjik	Klozapin	Olanzapin	-	-
Kilo, Tip II Diyabet	Klozapin	Risperidon Olanzapin Ketiapin	Amisulprid Ziprasidon	-
EPS	Risperidon	-	Ziprasidon	Amisulprid
PRL	Amisulprid	Risperidon	-	-
Hipersalivasyon	Klozapin	Risperidon (yüksek dozlarda)	Amisulprid	Olanzapin (yüksek dozlarda)
Epilepsi nöbeti riski	Klozapin	-	-	-
Kardiyak	Sertindol	Ziprasidon	-	-

Tablo 8: SDA'ların Yan Etki Farklılıkları (Nasrallah H, Smeltzer D, 2002)

	EPS PRL D2	**Depresyon Yeme, OKB, anksiyete panik 5-HT 2A**	**Seksüel disfonksiyon, anksiyete, panik, iştah 5-HT 2C**	**GAB, OKB, Depresyon 5-HT 1A**	**OKB, Antimigren 5-HT 1D (otoreseptör)**	**Ortostatik hipotansiyon refleksif taşikrdi, ereksiyon Alfa 1**	**Antikolinerjik y.e. Bellek bozuklukları, M1**	**Sedasyon, kilo H1**
Klozapin	+	++++	+	++	-	++++	++++	++++
Risperidon	++++	++++	++++	+	+	++++	-	++
Olanzapin	+	++++	++++	-	+	++	++	++++
Ketiapin	+	++	-	+	-	++	++	++++
Ziprasidon	+++	++++	++++	++++	++++	++	-	++

Tablo 9: SDA'ların Reseptörlere Etki ve Yan Etki Farklılıkları

	EPS PRL D2	Depresyon Yeme, OKB, anksiyete panik 5-HT 2A	Seksüel disfonksiyon, anksiyete, panik, iştah 5-HT 2C	GAB, OKB, Depresyon 5-HT 1A	OKB, Antimigren 5-HT 1D (otoreseptör)	Ortostatik hipotansiyon refleksif taşikrdi, ereksiyon Alfa 1	Antikolinerjik y.e. Bellek bozuklukları, M1	Sedasyon, kilo H1
Klozapin	+	++++	+	++	-	++++	++++	++++
Risperidon	++++	++++	++++	+	+	++++	-	++
Olanzapin	+	++++	++++	-	+	++	++	++++
Ketiapin	+	++	-	+	-	++	++	++++
Ziprasidon	+++	++++	++++	++++	++++	++	-	++

KUŞAK ÇATIŞMASI: KLİNİK UYGULAMALARDAN ELDE EDİLEN VERİLER:

KİLO ARTIŞI VE DİYABET VE HİPERLİPİDEMİ SORUNU:

Antipsikotik tedavi ve kilo artışı arasındaki ilişki 40 yıldan uzun bir süredir bilinmektedir. Geçmişte kilo artışı antipsikotik tedavinin etkinliği ile ilişkilendirilmiş ve kilodaki artışın pozitif sonuçla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak daha yeni araştırmalar bunun doğru olmadığını ortaya koymaktadır. Antipsikotik ajanların kilo artışına yol açmasıyla ilgili kesin mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Serotonerjik, histaminerjik ve/veya adrenerjik nörotransmisyonun dahil olduğu çok faktörlü bir süreç olabilir. Diğerleriyle kıyaslandığında kiloda daha fazla artışa yol açtığı görülen olanzapin ve klozapinin dolaşımdaki leptin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir ki, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) (body mass index: BMI) ile artmış leptin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Leptin, yağ hücrelerince

salgılanan bir hormondur ve ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır. Bu hormonun yiyecek alımında önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Olanzapin ve klozapin'in leptin artırma özelliklerinin diğer antipsikotiklerden fazla olduğu bulunmuştur. Bu ilaçları alan hastalarda leptin düzeyinin iki hafta gibi kısa bir sürede beş katına çıktığı bildirilmiştir.

GEÇ BAŞLANGIÇLI TİP II DİABETES MELLİTUS (GB TİP II DM) RİSKİ:

- Normal populasyonda: %3 olmasına karşın, Antipsikotiklerin kullanılmasının gerektiği hasta grubunda DM 2-3 kat fazladır (%8).
- NEDENLERİ:
    1-Şizofreni ve DM komorbid olarak bulunuyor,
    2-Antipsikotiklerin oluşturduğu insülin rezistansına bağlı diyabetik ketoasidoz,
    3-Antipsikotiklerin oluşturduğu obesiteye bağlı GB Tip II DM

Bu durumda bu ilaçlar kesilip, çok daha az GB Tip II DM riski oluşturan ilaçlara geçilmeli ve bu hastalara birkaç hafta hipoglisemik tedavi uygulanmalıdır.
Bu ilaçları halen kullanmakta olan hastalarda da en az 3 ayda bir glisemi ve HbA1C düzeyleri bakılmalıdır. Yüksek bulunanlar koruyucu olarak yukarıda sayılan ilaçlara birkaç hafta içinde geçilmellidir.

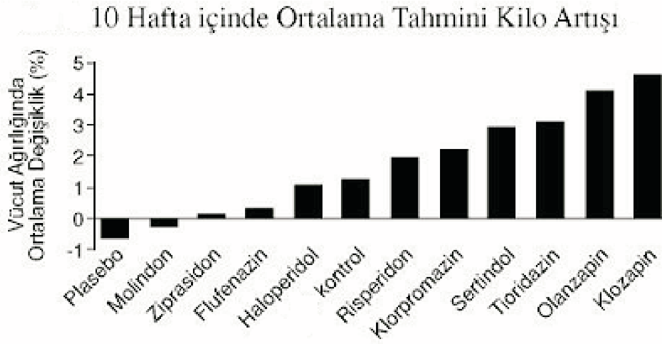
Nitekim, ABD`de FDA tüm atipik antipsikotiklerin prospektüslerinde DM ve DM aile öyküsü olanlar için dikkatli kullanılması ve gerekli değerlendirmelerin yapılması yönünde değişikliğe gitmiştir.

Pek çok antipsikotik ilaç kilo artışına sebep olabilmektedir. Kilo alma ile diyabet arasında ilişki olmakla birlikte kilo alma olayı ile diyabete yol açma riski arasinda direkt ilişki bulunmayabilir. Her iki olayla ilgili çalışmalar sürmektedir. Ancak tam bir açıkklama henüz getirilememiştir. Serotonin-2 (5-HT_2) reseptörlerinin bloke edilmesi iştah düzensizliğine yol açabilir ki bu da kilo aldırır ya da alternatif olarak, kilo artışı, başka doğrudan (noradrenerjik blokaj) ya da hareketsizlik gibi dolaylı yan etkilerin sonucu olabilir. Allison ve ark. (1999) değişik atipik antipsikotiklerin oluşturduğu kilo farklarını karşılaştırmış ve en çok kilo artışını klozapin ile olanzapinin, orta derecede kilo artışını risperidon ile sertindolün, ılımlı kilo artışını ketiapinin ve en az kilo artışını ise ziprasidonun yaptığı bulunmuştur. Wirshing ve ark. (1999) tarafından yürütülen başka bir karşılaştırmalı çalışma da benzer sonuçlar ortaya koymuştur.

Kilo artışı pekçok durumda morbidite ve mortalitede artışa neden olur, bu durumlar arasında hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, tip 2 diyabet, çeşitli kanserler, uyku apnesi ve solunum problemleri yer alır.

Tablo 10: SDA'ların Kilo Alımı Profilleri

	Kilo Alımı (kg) Kısa Dönemde (8 hafta)	Kilo Alımı (kg) Uzun Dönemde
Yüksek Kilo Alımı		
Klozapin	2.9	8.9
Olanzapin	2.8	6.26
Düşük Kilo Alımı		
Ketiapin	1.4	2.77
Risperidon	1.37	1.4



Şekil 2: Antipsikotikler ve kilo alımı

Kinon BJ. ve arkadaşlarının J Clin Psychiatry. 2001;92-100'de yayınlanan Uzun Dönem Olanzapin Tedavisi: Şizofreni de Kilo Alımı ve Kiloyla İlişkili Sağlık Faktörleri başlıklı ile ilgili araştırmalarında: DSM III R tanı kriterlerine göre şizofreni ve ilişkili bozukluğu olan ve 3 yıla kadar olanzapin ile tedavi edilen hastalarda kilo alımı ve kiloyla ilişkili sağlık sorunları, tokluk serum glukozu, serum kolesterolü ve diyastolik kan basınç düzeyler analiz edilmiş ve haloperidolle tedavi edilenlerle karşılaştırmalar yapılmıştır. Başlangıç Vücut Kütle İndeksi (VKİ; kg/m^2) ve doz (mg/gün) uzun süreli olanzapin tedavisi sırasında yaşanan kilo değişikliğinin öngörücüleri olarak araştırılmıştır.

Kilo değişikliği antipsikotik ilaçların 30 yıldan uzun bir süredir bildirilen bir yan etkisidir ve hem konvansiyonel (örneğin haloperidol ve klorpromazin) hem de yeni (örneğin risperidon, sertindol, ketiapin ve klozapin) antipsikotik ilaç tedavisi sırasında meydana geldiği gösterilmiştir. Ancak genel olarak bu fenomen kendi kendisini sınırlar ve zaman içinde bir plato çizer. Yeni bildiriler antipsikotik ilaç tedavisi ile diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Ancak bu tip bozukluklarla şizofrenideki birlikte görülmesi görülenden daha yüksek olarak tahmin edilmiştir. Şizofreni de tanı konan diyabet oranının genel populasyonun eğilimini yeni antipsikotik ilaçların geniş kullanımından çok daha önce geçtiği bulunmuştur. Bu nedenle diyabet ile olanzapin arasındaki her hangi bir olası ilişkinin diyabetin genel populasyondaki insidansını geçip geçmediği açıklık kazanmamıştır. Önceki bildiriler nisbeten kısa gözlem dönemlerine ve nisbeten kısa örnek büyüklüklerine aittir. Yeni antipsikotik ilaç tedavisinin uzun dönem etkileri ve kilo değişikliği ya da kilo ile ilişkili sağlık unsurları hakındaki yayınlanmış bilgilerde bir duraklama vardır.

Kinon BJ. ve arkadaşlarının çalışmasının hedefi şizofreni ya da ilişkili bozukluğu olan ve bu güne kadarki en uzun gözlem dönemi olan 3 yıla kadar olanzapin ile tedavi gören hastalarda kilo değişikliklerini araştırmak ve sıkça değinilen iki unsur olan başlangış vücut kütle indeksi (VKİ) ve dozun uzun dönemdeki kilo değişikliği için önemli ön belirtiler olup olmadığını belirlemekti. Haloperidol ile karşılaştırmalar atipik bir antipsikotik ile konvansiyonel bir antipsikotik ilaç arasında anlamlı karşılaştırmalar temin etmesi için düşünüldü. Bu analizin ek bir hedefi alınan kilolar ile hastanın son nokta tokluk serum glukozu, serum kolesterolu ve diyastolik kan basınç düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığına karar vermekti.

Bu analizde olanzapin kullanan 573 hasta ile haloperidol olan 103 hasta geriye dönük değerlendirilmiştir. Hastalar, 39 hafta ya da daha uzun süren toplam 1996 hastanın rastgele olarak 2:1 oranda olanzapin (5-20 mg/gün) ile haloperidol (5-20 mg/gün) kullandığı bir çalışmadan alınmıştır. 6 haftalık akut dönemden sonra, hastalar en az 1 yıl süreyle çift kör ya da açık etiketli olarak olanzapin ya da çift kör olarak haloperidol tedavisi kullanmaya devam ettiler.

Sonuçta, olanzapin ile tedavi edilen hastalarda 2.54 yıl için gözlenen ortalama kilo alımı 39 haftalık tedaviden sonra 6.26 kg'lık (13.8 lb) ortalama kilo değişikliği ve 5.90 kg (13.0 lb) ortancayla bir platoya eğilim gösterdi. Bu 1.15 yıldan ($p<.001$) sonra ortalama kilo alımları 0.69 kg (1.5 lb) olan haloperidol ile tedavi edilen hastalardan önemli derecede daha fazlaydı. Daha yüksek başlangıç

VKİ'si olan hastalar (>27.6) daha zayıf olanlardan (başlangıç VKİ<27.6) (p<.001) tedavi sırasında önemli derecede daha az kilo aldılar. Olanzapin dozunun kilo üzerindeki etkisi anlamlı değildi (p>=.183). Son noktadaki ortalama serum glukozu olanzapin ile kilo alımı ile anlamlı derecede ilişkili değildi (p=.096). Son noktada olanzapin ile tedavi edilen hastaların ortalama serum kolesterol ve diyastolik kan basıncı, kilo değişikliği ile istatistiksel olarak (p<=.001) anlamlı ama klinik olarak anlamlı olmayan bir ilişki gösterdi. Artmış serum glukozu, kolesterolu ya da diyastolik kan basıncı insidans farkı olanzapin ve haloperidol tedavi grupları arsında farklı değildi (p>.05).

Tedavinin ilk 39 haftasından sonra olanzapin tedavisi sırasındaki ortalama kilo alımı bir platoya eğilim gösterdi, 3 yıla kadar önemli bir alım olmadı. Daha yüksek BVKİ uzun dönemde daha düşük kilo alımının ön belirtisiyken, günlük dozun uzun dönemde daha fazla kilo değişikliğinin belirtisi değildi. Kilo alımı ve glukoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kilo alımı ve kolesteroldeki değişiklikler ile diyastolik kan basıncındaki değişiklikler istatistiksel olarak önemliydi ama gözlenen aralıklara dayanarak klinik olarak önemli olarak değerlendirilmemiştir.

573 olanzapin ile tedavi edilen hastadan 293 tanesi 2.5-3 yıl arasında, 147'si 3 yıllık sürenin sonunda gözlemlendi. Haloperidol ile tedavi edilen 103 hastadan gözlenen en uzun süre 100 haftaydı (1.9 yıl). Çalışma grubunun özellikleri Tablo 11'de verilmektedir.

Tablo 11. Çalışma grubunun özellikleri[a]

Özellik	Haloperidol (N=103)	Olanzapin (N= 573)
Tedavi uzunluğu, ortalama, hafta	60	132
Yaş, ortalama ± SD, yil	38.4 ± 11.7	39.4 ± 11.5
Cinsiyet		
Erkek, N(%)	64 (62%)	367 (64%)
Kadın, N(%)	39 (38%)	206 (36%)
Baslangıç. BPRS skoru, ortalama +-SD	33.5 ± 11.6	32.2 ± 10.2
Baslangıç VKI, ortalama +-SD	26.9 ± 5.9	26.2 ± 5.0
Günlük doz (mg/d), ortalama +-SD	12.7 ± 5.0	15.1 ± 4.7

[a]Olanzapin ve haloperidol grupları arasında tedavinin ortalama uzunluğu (p<.001) dışında hastaların özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Kısaltmalar: VKI= vücut kütle indeksi, BPRS= kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeği.

Olanzapin ile kilo değişikliği üzerinde VKİ ve dozun etkisi

Olanzapin ile tedavi edilen hastalarda VKİ'nin kilo değişikliği üzerindeki etkisi 13 haftadan sonra tüm zaman noktalarında anlamlıydı (p<=.002). Yüksek VKİ değerleri (>27.6) olan hastalarda orta düzeyde VKİ değerleri (>23.6-27.6) ya da düşük VKİ değerleri (<=23.6) (p<.001; ikisi de) olan hastalardan anlamlı ölçüde daha az ortalama kilo değişikliği yaşadılar.

Ortalama SGİT kilo değişiklikleri yüksek, orta ve düşük VKİ olan hastalar için sırasıyla 3.82 kg, 6.88 kg ve 8.07 kg idi. Düşük VKİ'si olan hastalardan %85.0'ında son nokta VKİ'si düşük ya da orta düzeydeydi.

Doz olanzapin tedavisiyle kiloda görülen uzun dönem değişikliklerin önemli bir öngörücüsü değildi. 3 yıla kadar kilo değişikliğinde esnek ortalama günlük doz sınıfları arasında hiç önemli fark yoktu (p>=.183).

Genel olarak şizofrenili birey populasyonu şizofrenisi olmayanlardan daha yüksek obezite prevalansı gösterir. Tüm dünyada obezite prevalansı son 10 yıl içinde önemli düzeyde artmaktadır ve eğilimler tüm yaş, cinsiyet ve ırk-etnik gruplar için benzerdir. ABD'de "obez" olarak tanımlanan yetişkinlerin oranı 1970'lerin başındaki 4'de 1'den 1990 larda 3'de 1'e yükselmiştir (%25'den %33'e) ve bu da kilo fazlalığı konusunu halk sağlığı sorunu durumuna getirmiştir.

Ancak, hem konvansiyonel hem de yeni antipsikotik ilaç kullanımını kilo değişikliği ile ilişkilendiren bildirimlerine rağmen antipsikotik ilaçlar şizofreni ve ilişkili bozuklukları olan hastalar için tedavinin köşe taşı olmaya devam etmektedirler. Kilo kaybı akut psikotik dekompansasyona eşlik edebileceği için, yapıcı kilo alımının etkin antipsikotik ilaç tedavisine eşlik edebileceği sonucu çıkarılabilinir. Antipsikotik tedavi sırasında kilo alımının bir olası mekanizması spesifik reseptör antagonizması ile ilişkili olabilir. Serotoninerjik iletiyi önleyen ilaçların gıda tüketimini artırdığı gösterilmiştir ve kilo alımına neden olabilirler. Bazı klinik kayıtlar 5-HT2c ile kilo değişikliği arasında hiç bir ilişki göstermemiş olsa da, 5-HT2c reseptörü taşımayan mutant farelerde elde edilen daha yeni preklinik veriler 5-HT2c reseptörlerinin vücut kilosu ve gıda alımı düzenlenmesinde bir rolu olduğunu önermektedirler.

Kilo alımının nisbi riskini belirlemek için temel farmakoloji açısından daha detaylı ilaçlar arası karşılaştırmalar, etkinlik profili ve daha uzun süreli uyum modelleri gerekli olacaktır. Bu günkü post hoc analizleri şizofreni ya da ilişkili bozuklukları olan ve olanzapin ya da haloperidol ile 3 yıla kadar tedavi gören hastalardaki kilo değişikliklerini araştırmak için ve BVKİ ve dozun uzun

dönemli kilo değişikliğinin önemli öngörücüleri olup olmadığına karar vermek için gerçekleştirilmişlerdi. Dahası bu analizler kilo alımı ile son nokta tokluk serum glukozu, serum kolesterolu ve diyastolik kan basıncı arasında bir ilişki olup olmadığına karar vermek için yapılmışlardı. Kilo değişikliği üzerinde çok az etkisi olduğu bildirilen bir konvansiyonel antipsikotik ilaç olan haloperidol ile tedavi edilen hastalar bu çalışmaya olanzapin tedavisi sırasında yaşanan kilo alımının bu laboratuar parametrelerini konvansiyonel bir antipsikotik ile olandan daha farklı etkileyip etkilemediğine karar verebilmek için dahil edildiler. Bu analizler klinisyenlere uzun dönemli anipsikotik tedavisinin şizofreni si olan büyük bir hasta populasyonuna olan etkilerini incelemek fırsatını sunmaktadırlar.

Uzun dönem tedavi sırasında kilo değişikliği

Olanzapin ile tedavi edilen hastalar haloperidol ile tedavi edilenlerden önemli ölçüde daha fazla kilo aldılar (2.54 yıl olanzapin tedavisinden sonra 6.26 kg'a karşılık 1.15 yıllık haloperidol tedavisinden sonra 0.69 kg). Haloperidol ile tedavi edilen hastalarda %26'ya kıyasla olanzapin ile tedavi edilen hastaların %52'si vücut ağırlıklarının >%7'sini aldılar. Bu fark daha yaşlı konvansiyonel antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında yeni antipsikotik ilaçlardan birisini kullanmakla gelen zorlukları vurgulamaktadır.

Antipsikotik ilaç tedavisi sırasındaki kilo alımının zaman çizelgesi hakkındaki yayınlarda oldukça fazla bir karışıklık vardır. Genel olarak, yayınlar kilo alımının çoğunun ilk 3 ayda ortaya çıktığını belirtmektedirler. Ancak, bir kayıtta kilo alımı en sık uzun dönem kullanımdan sonra ortaya çıktı (>18 ay). Ek olarak antipsikotik ilaç tedavisi sırasında kilo alımının plato yapması da kaydedilmiştir. Bu çalışma bu toplulukta olanzapin tedavisi sırasındaki ortalama kilo alımının yaklaşık 39 haftalık tedaviden sonra bir platoya doğru yöneldi ve 3 yıllık gözlem süresince bu noktada sabit olarak kaldığını gösternektedir. Kilo alım oranı olanzapin tedavisinin ilk 12 ayında en hızlı gibi görünmekteydi. Kilo alımında nisbeten hızlı olan bu başlangıç kilo alımının azaltılması için erken müdahalenin önemini göstermektedir. Kilo düzenleme yöntemleri bu erken hızlı kilo alımını vurgulamalı ve iştahı kontrol etmek, sağlıklı diyet seçimleri yapabilmek ve uygun egzersiz programlarını cesaretlendirmek için psikoeğitsel stratejileri kullanmalıdırlar. Proaktif müdahalelerin yararları kilonun daha düşük bir platoda sabitlenmesi ile sonuçlanabilir. Bu müdahalelerin etkinliği daha fazla çalışılmalıdır. Ek olarak, hızlı ve yoğun kilo alımı potansiyeli klinisyenlerin glukoz ve lipid düzeylerini ve yaşamsal belirtileri klinik olarak endike olduğu şekilde değerlendirmeleri gerektiğini göstermektedir.

Bu bildiri olanzapin ile tedavi edilen hastaların bir alt grubundaki kilo değişiklikleri üzerinde odaklandığı için, alt grubun seçiminin uygun olup olmadığı ve daha kısa süreler için gözlenen hastaların çalışmadan ayrılmadan önce daha fazla kilo alıp almadığı önemli bir sorudur. Bu yazıda tanımlanan >39 hafta olanzapin ile tedavi edilen hastalarla (n=573) 39 hafta gözlenen hastaların karşılaştırması (n=731; gösterilmedi) karşılaştırılabilir zaman noktalarında kısa dönem hastalarının ortalama kilo alımının uzun dönem hastalarınkinden anlamlı ölçüde daha az olduğunu gösterdi. Bu bilgi hastaların çalışmaya devam etmeme nedenlerinin kilo alımı olmadığını göstermeye yardımcıdır.

İkinci bir soru analiz için seçilen hastalar içinde çalışmayı bırakma fenomeninin kilo alım platosunun ortaya çıkmasına katkıda bulunup bulunmadığıdır. Ancak, 3 yıllık gözlemi tamamlayan hasta alt grubu (n=147) tüm örnekte görülene benzer bir kilo değişimi platosu gösterdiği için, ayrılmaların plato nedeni olabileceği görüşüne devam edilmemiştir.

Bir arada, bu veriler akut ve nisbeten hızlı kilo alımı döneminden sonra en az 3 yıla kadar idame ilaç devam ederken, olanzapin ile tedavi edilen hastaların giderek daha az kilo alma riski altında bulunma eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Antipsikotik ilaç tedavisi sırasında akut kilo değişikliği hakkındaki daha önceki bir çalışma kilo alımının en kuvvetli ön belirtilerinden birisinin düşük bazal vücut kitle indeksi (BVKİ) olduğunu göstermiştir. Bu gözlem daha düşük kilolu hastaların daha fazla kilolu hastalardan önemli ölçüde daha fazla kilo almış olması ve daha yüksek bir artış ile plato yapmış olmasıyla bu çalışma tarafından desteklenmektedir. Bu çalışmanın bir kısmı ortalama fenomenindeki bir gerilemeye bağlı olsa da (yani daha fazla kilo değişimi için yeri olan hastalar buna göre en fazla kilo değişimini göstereceklerdir), bu gözlem halen önemlidir çünkü, bazı düşük BVKİ'li hastalar içinde tercih edilen antipsikotik ilaç cevapı kilo düzenlemesi sürecini başlatabilir. Benzer şekilde bu fenomen düşük BVKİ hastalarının kalori alımı yüksek BVKİ'li hastalarınkiyle aynı boyutta artsa da daha fazla kilo değişimi yaşamasıyla açıklanabilir;bu yorumun değerlendirilmesi için daha fazla araştırmaya gereksinim olacaktır. Dahası, daha uzun süreli kardiyovasküler sağlık riskleri altındaki populasyon (daha yüksek BVKİ) aynı zamanda en az kiloyu alan hastalar gibi görünmektedir.

Doz kilo değişimi ile ilişkili ikinci bir ilgi unsurudur. Bu çalışmada, olanzapin idame dozu kilodaki değişikliklerin önemli bir ön belirtisi olarak bulunmadı. Doz-cevap ilişkisinin olmaması daha önceki olanzapin kayıtlarıyla ve genel olarak diğer antipsikotik ilaçların kayıtlarıyla tutarlıdır. Bu bilgiler klinik

uygulamada doz azaltmasının kilo alımını durdurma ya da geriye çevirmedeki etkisizliğini gösterdiği için özellikle önemlidir.

Yeni Antipsikotiklerin ve Vücut Ağırlık Artışının Gözden Geçirilmesi

Tüm atipik antipsikotikler, etki açısından benzerdir. Böylelikle, ilaç seçimi öncelikle klinik bir risk-fayda analizini gerektirir. Örneğin antipsikotiklere ilişkin en sık yaşanan emniyet sorunu tardiv diskinezi, kardiyak iletinin bozulması ve hiperglisemi ve hiperprolaktinemi gibi endokrin bozukluklardır. Ağırlık artışı, son zamanlarda, iki atipik antipsikotik ajan klozapin ve olanzapinin aşırı kilo artışına yol açmak konusunda diğer ilaçlardan daha büyük risk taşıdıklarının bildirilmesinden sonra gündeme gelmiştir.

Tüm antipsikotikler bir miktar kilo artışına yol açarlar, ancak çeşitli antipsikotikler arasında farklılıklar vardır. Örneğin, son standart dozda kullanılan farklı antipsikotiklerle yapılan tedaviden 10 hafta sonra ağırlık değişikliğini değerlendirmek için bir meta-analiz gerçekleştirilmiştir (Allison DB et al. 2001). Sonuçlar, en büyük artışların klozapin ve olanzapin kullanımıyla ortaya çıktığını göstermiştir. Kilo artışı tedavide uyumsuzluğa ve tıbbi sorunlara yol açan bir yan etkidir. Örneğin, hipertansiyonla, tip 2 diyabetle, koroner kalp hastalığıyla, felçle, safra kesesi hastalığıyla, osteoartritle, uyku apnesiyle, solunum problemleriyle ve bazı kanser türleriyle ilişkili olduğundan obezitenin sağlıklı bir yaşam ve yaşam süresini kısalttığı kesinlikle bilinmektedir.

Framingham Kalp Çalışması'nın halkın kullanımına açılmış veri setindeki verileri kullanarak, antipsikotikten kaynaklanan ağırlık artışının hem sağlık hem de ölüm oranı üzerindeki sonuçlarını tahmin etmek mümkündür. Örneğin, 10 kg (22-lb) ağırlık artışına neden olan klozapin kullanımı 10 yıllık bir zaman zarfında 100,000 şizofreni hastasında 492 intihar ölümünü engelleyecektir. Ancak, antipsikotikten kaynaklanan ağırlık artışının sebep olduğu tahmini 416 ölüm daha yaşanacaktır. Bu analiz, birçok antipsikotik ajanın yol açtığı ağırlık artışının büyüklüğünün ölüm oranı ve sağlık üzerinde önemli zararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir (Fontaine KR et al 2001).

Bir antipsikotik reçetesi yazılırken, hasta uyumu da göz önünde bulundurulmalıdır. Avrupa Koruyucu Destek Grubu Vakfı (European Umbrella Support Group Charity) olan Avrupa Ruhsal Hastalığı olan Bireylerin Aile Dernekleri Federasyonu (EUFAMI: European Federation of Associations of Families of Mentally Ill People) hastaların antipsikotik tedavisinde

memnuniyetlerini ve durumlarının ne kadar etkin bir şekilde yönetildiğini değerlendirmek amacıyla bir araştırma yapmıştır. Araştırmaya İngiltere, İtalya, İspanya ve Almanya'dan toplam 441 hasta katılmıştır. Anketi cevaplayanlardan %91'i tedavinin yan etkilerinden yakınmış; %60'ı ağırlık artışından yakınmıştır. %60 oranında olan bu hasta grubunun yarısından fazlası (%54), ağırlık artışının başa çıkması en zor yan etki olduğunu bildirmiştir. Çeşitli antipsikotiklerin kullanımıyla ortaya çıkan ağırlık artışının derecesi kullanılan ilaca bağlı olarak farklılık gösterebilse de, ağırlık artışı hastaların tedavilerine devam etmemesine ve sonunda relapsa yol açabilmektedir (EUFAMI survey data 2001).

ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER VE KİLO ARTIŞINA İLİŞKİN SON RAPORLAR

Klozapin

Antipik antipsikotiklerin ilki olan klozapine, ağırlık artışına ilişkin çok sayıda raporda değinilmiştir. Klozapine ilişkin 5 yıllık bir naturalistik çalışma (12), klozapinin ağırlık artışına yol açan eğilimini doğrulamıştır. Şizofrenisi veya şizoaffektif bozukluğu olan 82 poliklinik hastasının kayıtları, 6 aylık aralıklarla incelenmiştir. Hastalar, klozapin tedavisinin başlangıcından yaklaşık 46. ayına kadar devam eden ciddi bir ağırlık artışı yaşamışlardır (Henderson et al 2000).

Başka bir çalışmada, 4 aylık klozapin tedavisi boyunca her ay tartılan tedaviye-dirençli 93 şizofreni hastası incelenmiştir (13). Hastalar vücut ağırlığı açısından ortalama 2.4 kg (5.3 lb) almışlardır; bununla beraber bireysel vücut ağırlığı değişiklikleri -17.5 kg ile +12.9 kg. arasında (-38.6 ile +28.4 lb arasında) bir dağılım göstermiştir. Bunun yanısıra, başlangıçta VKİ daha düşük olan hastalarda ağırlık artışı daha fazla olmuştur (Hong et al 2001).

Risperidon

1994'te Amerika Birleşik Devletleri'nde ortaya çıktığından beri risperidon, şizofreni tedavisinde yaygın bir şekilde reçete edilmektedir. Cohen ve arkadaşları (2001) mental retardasyonu olan ve bir rehabilitasyon merkezinde yatarak risperidon tedavisi gören 50 yetişkin hastanın kayıtlarını gözden geçirdikleri geçmişe dönük bir grafik çalışması yürütmüşlerdir. Otuz dokuz hastanın analiz için yeterli verisi vardı. 39 hastadan otuz yedisi kilo aldı; ortalama artış 2 yılı aşkın bir sürede 8.3 kg (18.6 lb) idi. Daha sonra 37 hastanın yirmisi sınırlandırılmış kalori diyetine tabi tutuldular ve bu diyete tabi tutulan 20 hastanın 3'ü ayda 0.2 lb (0.1 kg/ay) oranında kilo verdi. Hastaların kalan bölümü hastalığın bir sonraki 2 yıllık döneminde ayda 0.8 lb (0.4 kg) kilo almaya devam etti. Ağırlık artışı miktarı dozla ilişkili değildi. Araştırmacılar bu

çalışmada, ağırlık artışının mental retardasyonu olan yetişkinlerin gördüğü risperidon tedavisi ile ilgili olduğu ve bu ağırlık artışının her zaman kalori sınırlamasıyla tersine çevrilemediği sonucuna vardılar.

Geçmişe dönük bir grafik çalışması (Martin et al. 2000) hastanede 6 ardışık ay boyunca risperidonla tedavi edilen 37 çocuk ve genç hasta ile herhangi bir atipik antipsikotiğe maruz kalmadan hastanede yatan 33 psikiyatri hastasını karşılaştırarak risperidondan kaynaklanan yaşa ve cinsiyete bağlı olarak farklılık gösteren ağırlık değişikliklerini değerlendirmiştir. Başlangıçtan 6. aya kadar geçen süre boyunca risperidonla tedavi edilen çocuklar ve gençler belirgin kilo artışları yaşamışlardır ($p<0.001$). Ağırlık artışı ilk olarak tedavinin başlangıcından itibaren 2 ay içinde belirdi ve ortalama ağırlık ayda yaklaşık 1.2 kg (2.6 lb) oranında arttı. 6 aylık gözlem dönemi boyunca ağırlık artışında plato yaşanmamıştır. Bunun yanısıra, başlangıç ağırlığının %7'sinden daha fazla bir oranda artış yaşamış olan hastalarda önemli bir risk vardı (odds oranı = 3.5, %95 güvenirlik aralığı [CI (Confidence Interval)] = 1.8 ila 6.6, p .001). Örneğin, 6 ay boyunca risperidon almak (kontrol grubundakilerin %24'üne karşılık, p.001) çocuk ve gençlerin %78'inde klinik açıdan belirgin ağırlık artışıyla ilişkilendirilmiştir. Risperidonun dozu ve eşlik eden ilaç kullanımı ağırlık artışında riskin artmasıyla ilişkilendirilmemiştir.

Karışık teşhisler konmuş ve agresif davranış sergileyen 26 servis hastasıyla (10-18 yaş arasındaki çocuk ve gençler) yapılan bir açık etiketli çalışmada risperidon, günlük 0.5 ile 4 mg arasındaki dozlarda 2 ila 12 ay boyunca verilmiştir. İki hasta (%8) tedavinin ilk 8 haftasında ağırlık artışı yaşamışlardır. Yazar, kilo artışı ve sedasyonun risperidon tedavisinin sıkıntılı yan etkileri olabileceği sonucuna varmıştır (Buitealar JK 2000).

Olanzapin

1996'da olanzapin Amerika Birleşik Devletlerinde ortaya çıktığından beri, diğer yeni antipsikotik ilaçlara oranla, ilacın kilo artışına ve glukoz disregülasyonuna neden olduğuna işaret eden daha fazla rapor yayınlanmıştır. Örneğin, ayaktan tedavi edilen 2967 şizofreni hastasıyla yapılan prospektif, naturalistik bir çalışmada, 2128 hasta monoterapi olarak ya da diğer ilaçlarla kombine edilerek olanzapinle tedavi edilmişler (olanzapin grubu) ve 821 hasta monoterapi olarak ya da diğer ilaçlarla kombine edilerek diğer antipsikotik ilaçlarla tedavi edilmişlerdir (kontrol grubu). Uyku hali ve ağırlık artışı, konrol grubuyla karşılaştırıldığında, olanzapin grubunda belirgin olarak daha fazla görülmüştür. Ancak bu raporlar bildirimde yanlılıklar ve eksiklikler oluşturabileceğinden nedensel bir ilişkiyi göstermez (Gomez JC et al 2000).

Kinon ve arkadaşları (2001) 1996 hastanın 2:1 oranında randomize biçimde belirlenerek 5 ila 20 mg/gün olanzapin ve 5 ila 20 mg/gün haloperidol aldığı bir çalışmadan 39 hafta ya da daha uzun bir süre boyunca olanzapin alan 573 hasta ve haloperidol kullanan 103 hastanın geçmişe dönük bir analizini yapmıştır. 1.15 yıl sonunda, olanzapinle tedavi edilen hastalarda görülen ortalama 6.26 kg'lik (13.8 lb) LOCF (last observation carried forward) ağırlık değişikliği, ortalama 0.69 (1.5 lb) kg ağırlık artışı yaşayan haloperidol ile tedavi edilen hastalarınkine oranla belirgin bir şekilde daha yüksektir. Ortalama 2.54 yıl boyunca gözlenen olanzapinle tedavi edilen hastalarda ortalama ağırlık artışı, ilk 39 haftadan sonra platoya yakın bir eğilim göstermiştir. Araştırmacılar, başlangıçta yüksek olan VKİ'nin düşük bir uzun vadeli ağırlık artışının göstergesi olduğu ve dozun daha fazla olan uzun vadeli ağırlık değişikliklerinde belirgin bir gösterge olmadığı sonucuna varmışlardır.

Çok-merkezli açık etiketli bir çalışmada (19), 156'sı analize dahil edilmiş olan 159 şizofreni hastası yer almıştır. Tedavi sonrası en yaygın görülen semptomlar, %10 ya da daha fazla bir sıklıkta görülen insomnia, ağırlık artışı, heyecan, uyuklama, anksiyete, keyifsizlik ve şiddetli baş ağrıları olmuştur (Ishigooka J et al, 2000).

Son zamanlarda yapılan başka bir olanzapin çalışmasında akut bipolar mani tedavisinde - çift-kör ve paralel-grupdanda manik ya da karışık olmak üzere DSM-IV'e göre bipolar bozukluk teşhisi konmuş 115 hasta, 4 hafta boyunca 5 ila 20 mg/gün olanzapin (N = 55) ya da plasebo (N = 60) almak üzere rasgele seçilmişlerdir. Olanzapinle tedavi edilen hastaların ortalama ağırlık artışı, plaseboyla tedavi edilen hastalara oranla belirgin bir şekilde daha fazla olmuştur (sırasıyla 2.1 ± 2.8'e karşı 0.45 ± 2.3 kg. [4.6 ± 6.2'ye karşı 1.0 ± 5.1 lb]). (Tohen M et al 2000).

Melkersson ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan bir çalışma, olanzapinle tedavi edilen DSM-IV şizofreni teşhisi konmuş 14 hastayı analiz etmiştir. 14 hastanın 12'si 5 aylık medyan tedavi dönemi boyunca 1 ile 10 kg (2.2 ile 22.0 lb) arasında ağırlık artışı bildirmişlerdir (diğer 2 hasta için veriler mevcut değildir). Bunun yanısıra, 3 hastaya daha sonra diyabet teşhisi konmuştur. Araştırmacılar bu çalışmada, olanzapin tedavisinin ağırlık artışı ve artan seviyelerde insülin, leptin, kan lipidleri ve insülin rezistansıyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Bir açık etiketli çalışma, 6 hafta boyunca olanzapinle tedavi edilen Tourette's sendromu olan 14 hastayı analiz etmiştir. İki hasta (%14) 3 ile 5 kg (6.6 ile 11.0)

arasında ağırlık artışı ve iştahta artma bildirmiştir (Stamenkovic M et al 2000).

Olanzapinin adjuvan olduğu açık etiketli 3 aylık bir çalışmada, selektif serotonin reuptake inhibitörlerine karşı yanıtsız obsesif-kompulsif bozukluğu olan 23 hasta 5 mg/gün olanzapin almışlardır. En sık görülen yan etkiler hafiften ortaya kadar görülen ağırlık artışı ve sedasyon idi. Benzer biçimde, bipolar bozukluk teşhisi konmuş ve kullanılmakta olan ruh hali düzenleyicisinin yanısıra olanzapinle tedavi edilen 3 akut manik prepubertal çocukla yapılan bir vaka çalışması, sedasyon ve ağırlık artışını da içeren yan etkiler bildirmiştir (Bogetto F et al 2000 ve Chang KD et al 2000)

Ketiapin

Ketiapinle kısa vadeli, minimal ağırlık artışı (10 haftayı aşkın bir sürede 2.16 kg [4.76 lb]) bildirilmiştir ve ağırlık değişikliğine ilişkin yapılan uzun vadeli analizler ketiapinin daha uygun bir vücut ağırlığı profiline sahip olduğunu göstermişlerdir. Kontrollü ve açık etiketli, uzatmalı çalışmalarda, monoterapi olarak ketiapin tedavisi alan 427 şizofreni hastasının uzun vadeli vücut ağırlığı verileri değerlendirilmiştir. Ketiapinin dozu esnek bir şekilde 800 mg/güne çıkarılmıştır ve ortalama doz 473 mg/gündür. Açık etiketli uzatmanın ortalama süresi 18.6 ay idi. Hastalar başlangıçtaki VKİ'lerine göre 5 kategoriye ayrılmışlardır: düşük kilo (VKİ 18.5 kg/m^2), normal kilo (VKİ= 18.5 ila 25 kg/m^2), fazla kilo (VKİ= 25 ila 30 kg/m^2), obez (VKİ=30 ila 35 kg/m^2), ve aşırı obez (VKİ > 35 kg/m^2) (Bracher M et al 2000).

Bu analiz, VKİ spektrumunda ağırlıkla ilgili elverişli bir genel etki sağlandığını göstermiştir. Uzun vadeli ketiapin monoterapisinin, ortalama ağırlığın düştüğü aşırı obez grup (VKİ > 35 kg/m^2) dışında, tüm kategorilerde kilo değişikliği üzerinde minimal bir etkisi olmuştur. Ketiapin monoterapisinin en az 6 ayını tamamlayan hastalardaki genel ortalama ağırlık değişikliği 0.41 kg (0.90 lb) olmuştur.

Jones ve arkadaşları (2000) ketiapinin faz 2 ve 3 kontrollü, kontrolsüz ve açık etiketli uzatmalı çalışmalarında 2216 hastadan veri toplamışlardır. Belirli zaman aralıklarıyla ağırlıklar LOCF yaklaşımına göre özetlenmiştir. Uzun vadedeki ağırlık artışlarını öngörebilecek akut ağırlık artışlarının bulunmadığını gösterecek biçimde, 5 ila 6. haftadaki ortalama ağırlık artışı, 3. ay öncesi, 3 ila 6. ay ve 6. ay sonrasında gözlenen ağırlık artışına yakındı (Şekil 8). Araştırmacılar, ketiapinle uzun vadeli tedavinin, ortalama vücut ağırlığında klozapin ve olanzapinle bildirilenden daha az ve minimal düzeyde bir artışa yol açtığı sonucuna varmışlardır.

Ketiapin tedavisinin, diğer bazı atipik antipsikotiklerle ilişkilendirilen ağırlık artışına ilişkin tıbbi kaygılar yaratmadığı görülmektedir. Aslında adjuvan ketiapin tedavisinin klozapinle ağırlık artışı yaşamış olan hastalar için faydalı olduğu ortaya çıkmıştır. 6 ay boyunca tabi tutuldukları klozapin monoterapisi boyunca ortalama 6.5 kg (14.3 lb) ağırlık artışı yaşayan 65 hastaya ketiapin verilmesi sonucunda, takip eden 10 ay içerisinde ortalama 4.2 kg (9.3 lb) kilo kaybı yaşanmıştır. Ketiapin kullanımıyla, klozapin monoterapisi sırasında tip 2 diyabet gelişen 13 hastanın (%20) yükselmiş olan glikozillenmiş hemoglobin düzeyindeki nihai normalleşmeyle glisemik kontrolde de anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır (Reinstein M et al 1999).

Ziprasidon

Atipik antipsikotiklerden en yenisi olan ziprasidon, kısa vadeli klinik çalışmalarda ağırlık artışında en düşük insidans göstermiştir (Daniel DG et al 2000). Son zamanlarda sunulmuş olan iki çalışmanın sonuçları da bu yeni bulguları destekleme eğilimi göstermektedir.

Plasebo ya da haloperidol kontrollü üç çift-kör çalışmada uzun vadeli etki, güvenlik ve tolerabilite açısından incelenmiştir. Bir çalışma stabil, kronik veya subkronik şizofrenisi olan, ayaktan takibedilen 301 hasta için 28 hafta boyunca yürütülmüştür; başka bir çalışma stabil, kronik veya subkronik şizofrenisi olan, ayaktan takibedilen 599 hasta için 40 hafta boyunca yürütülmüştür; üçüncü çalışma da kronik, stabil ve hastanede yatan 278 hasta için 52 hafta boyuca yürütülmüştür. 40-haftalık çalışmada klinik açıdan belirgin ağırlık artışı (> %7) ziprasidonla tedavi edilen hastalarda haloperidol ile tedavi edilen hastalara oranla daha az görülmüştür. Bunun yanısıra, yatan hastalarla yapılan 52 haftalık çalışmada ziprasidonla tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında ağırlık artışıyla ilişkilendirilmemiştir. Yazar, ziprasidonla yapılan uzun vadeli tedavinin iyi tolere edildiği ve kiloya etkisinin plaseboya benzer şekilde olduğu sonucuna varmıştır (Meltzer HY, 2001).

Başka bir çalışmada, vücut ağırlığındaki değişiklikler, başka bir antipsikotikten ziprasidona geçişi takiben değerlendirilmiştir. Bilgi, tipik antipsikotiklerden (N= 93), olanzapinden (N= 88) ve risperidondan (N= 41) ziprasidona geçişi takiben stabil şizofreni hastalarındaki sonucu değerlendiren 6-haftalık, randomize, açık etiketli üç çalışmadan gelmiştir. Her bir çalışmada hastalar 3 doz programından 1'ine tabi tutulmuş ve 40 ila 160 mg/gün ziprasidon almışlardır. Tüm hastalar için VKİ hesaplanmıştır. Olanzapin ve risperidondan geçiş yapan hastalarda toplam kolesterol ve trigliseritte belirgin bir iyileşme görülmüştür ($p<0.1$). Olanzapinden geçiş yapan hastalarda ağırlıkta (ortalama

değişiklik = -1.71 kg [-3.77 lb]) ve VKİ belirgin bir düşüş gözlenmiştir (p .05). Olanzapinden geçiş yapan hastaların kilosundaki düşüş, ziprasidon için vücut ağırlığından bağımsız bir profil çizen diğer bulgularla tutarlıdır (Daniel DG et al 2001).

FARKLI ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERİN KARŞILAŞTIRMALI ÇALIŞMALARI

Klozapin, Risperidon ve Olanzapin'in birbirleriyle karşılaştırılması
Standart duygudurum düzenleyicileri ile adjuvan olarak kullanılan risperidon, olanzapin veya klozapinle tedavi gören DSM-IV'e göre tip 1 bipolar bozukluğu olan 50 hasta için geçmişe dönük bir çalışma yürütülmüştür. 8 Hafta ya da daha uzun dönemler boyunca olanzapin tedavisi görmüş hastalardaki ağırlık artışının oranı risperidon tedavisi görmüş olan hastalara oranla belirgin bir şekilde daha fazla olmuştur. Klozapinle tedavi edilmiş olan hastalar, olanzpin alan hastaların yaşadığı ağırlık artışına benzer bir oranda ağırlık artışı yaşamışlardır. Yazarlar ayrıca, lityum ya da divalproeks sodyum gibi duygudurumu stabilize eden ilaçların, atipik antipsikotiklerin ağırlık artırıcı etkilerini güçlendirebileceğini bildirmiştir (Daniel DG et al 2001 ve Guelle C et al 2000).

Risperidon ve Olanzapin Karşılaştırması
8 hafta boyunca risperidon (2-6 mg/gün) ya da olanzapin (5-20 mg/gün) almak üzere rasgele seçilen şizofrenisi ya da şizoafektif bozukluğu olan 377 hastayla yapılan çift-kör bir çalışma, olanzapinle tedavi edilen hastaların %27'sinin ve risperidonla tedavi edilen hastaların %12'sinin vücut ağırlığında > %7 artış olduğunu bulmuştur. Bu bulgu, olanzapinle, klinik açıdan belirgin ağırlık artışı insidansının risperidona oranla, kabaca iki katı olduğuna işaret eden diğer raporlarla tutarlıdır. Başlangıç VKİ'ine göre sınıflandırılmış hastaların 8. haftadaki ağırlık değişikliklerini göstermektedir (Conley RR et al 2001).

Risperidon ya da olanzapinle henüz tedaviye başlamış olan 2 grup şizofreni hastasının geçmişe dönük grafik çalışmaları yapılmıştır. Her bir tedavi grubunda 50 hasta olmak üzere yüz hasta incelenmiştir. 4 aylık tedavi sonunda vücut ağırlığı ve VKİ değerlendirilmiştir. Risperidonla tedavi edilen hastaların vücut ağırlığında ya da VKİ'nde belirgin bir değişiklik görülmemiştir; ancak olanzapinle tedavi edilen hastaların ortalama vücut ağırlığında ya da VKİ'nde belirgin bir artış görülmüştür ($p < .001$). Böylece olanzapinle tedavi başlangıçtan itibaren yaklaşık 2 kg (4.4 lb) ortalama ağırlık artışıyla ilişkilendirilmiştir; diğer taraftan, risperidonla tedavi hiçbir ortalama ağırlık değişikliğiyle ilişkilendirilmemiştir. Risperidon ya da olanzapinle tedavi edilen hastaların kilo

alışının ya da kaybının karşılaştırmasını göstermektedir (Gangulu R et al 2001).

Meyer JM (2001), Temmuz-Ağustos 1999 boyunca olanzapin (N = 175) ya da risperidon (N = 155) tedavisi görmüş olan Oregon Devlet Hastanesindeki hastaların 1 yıl sonunda geçmişe dönük bir karşılaştırmasını yapmıştır. Hastalar, ilacın başlanmasından 3 ay öncesine ve tedavinin 1. yılına ait veriler mevcut olduğu takdirde çalışmaya dahil edilmişlerdir. Başlangıca göre vücut ağırlığındaki ve VKİ'ndeki değişiklikler, olanzapin için sırasıyla +17.5 lb ve +2,55 kg/m^2 (N = 47) ve risperidon için sırasıyla +10.7 lb ve +1,55 kg/m^2 idi. Tüm değerler başlangıca göre anlamlı fark göstermiştir ($p<.001$) ve olanzapin ile risperidon arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Ketiapin, Risperidon ve Olanzapin'in birbirleriyle karşılaştırılmaları
Geçmişe dönük bir grafik çalışması, çocuk ve gençlere hizmet veren bir ruh sağlığı kliniğinde, klinikte yatmadan tedavi olan hastalardan elde edilen verileri analiz etmiştir. Çalışmada 97 hasta vardı: 75 hasta risperidonla, 25 hasta ketiapinle ve 16 hasta olanzapinle tedavi edilmiştir. Tedavinin ilk 3 ayı boyunca yaşanan ağırlık artışı ? 4.5 kg (? 10 lb) olarak tanımlanmıştır. Ortalama tedavi süresi risperidon için 408.3 gün, olanzapin için 176.8 gün ve ketiapin için 119.8 gündür. Her bir ilacın maksimum ortalama günlük dozu risperidon için 2.6 mg, olanzapin için 13,3 mg ve ketiapin için 210.3 mg olmuştur. 3. Ayda belirgin ağırlık artışı yaşayan hastaların oranı risperidon, olanzapin ve ketiapin için sırasıyla %34, %71, ve %15 olarak gerçekleşmiştir. 3. ayda ortalama ağırlık artışı şu şekildedir: risperidon, 8.6 lb (3.9 kg); olanzapin, 14.6 lb (6.6 kg); ketiapin, 7.2 lb (3.3 kg). Böylece, 3. ayda ortalama ağırlık artışı olanzapinle tedavi edilen hastalarda en yüksektir ve ketiapinle tedavi edilen hastalar 3. ayda en düşük oranda anlamlı ağırlık artışı yaşamışlardır (Grevich S et al 2000).

Ziprasidon ile Olanzapin'in karşılaştırması
6-haftalık çift-kör bir çalışmada akut şizofrenisi ya da şizoaffektif bozukluğu olan klinikte yatan 269 hasta ziprasidon (günde iki kere 40-80 mg) ya da olanzapin (günde 5-15 mg) almak üzere rasgele seçilmişlerdir. Etki oranı açısında hiçbir farklılık yoktu, ancak olanzapin alan hastalar anlamlı bir şekilde daha fazla ortalama ağırlık artışı ($p< .0001$) ve total kolesterolde ($p= .0001$), düşük-dansiteli lipoprotein kolesterolde ($p< .0004$), trigliseritlerde ($p= .0027$) ve insülin rezistansı ölçümlerinde ($p< .0001$) medyan artışlar yaşamışlardır (Simpson G. et al 2001).

6-haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör bir çalışmada semptomların akut bir şekilde şiddetlenmesi sonucu tedaviye ihtiyaç duyan ve klinikte yatan

şizofreni hastaları ziprasidon (N= 43) ve olanzapin (N= 46) almak üzere rasgele seçilmişlerdir. Olanzapinle tedavi edilen hastalarda tedaviden sonra medyan vücut ağırlığı başlangıç değerlerine oranla anlamlı bir şekilde artmıştır (+3.0 kg [+6.6 lb]), ancak ziprasidonla tedavi edilen hastalarda düşmüştür (-0.6 kg [-1.4 lb]); bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır (p= .0001) (Glick ID et al 2001).

Kilo değişikliği ve tokluk serum glukozu ve diyastolik kan basıncı düzeyleri
Kilo değişikliğinin serum glukozu üzerindeki etkisi. Pek çok yıl için vaka raporları konvansiyonel ve son zamanlarda yeni antipsikotik ilaçları yeni başlayan diyabetle ya da var olan diyabetin alevlenmesiyle ilişkilendirmişlerdir. Vaka raporları olanzapin ile tedavi edilen hastalarda risperidon ile tedavi edilen hastalarda ve ketiapin ile tedavi edilen hastalarda da ortaya çıkan diyabet tanımlasalar da klozapin bu sınıf içinde en kapsamlı olarak araştırılan olmuştur. Bu çalışmaların gözden geçirilmesi bu hastaların pek çoğunun tedaviye diyabet için önceden var olan risk faktörleriyle başladığını gösterse de bu raporların önemi daha fazla çalışmayı beklemektedir.

Bu raporda, ne son nokta tokluk serum glukoz düzeyleri ne de son noktada tokluk glukoz düzeylerinin 160 mg/dL olma insidansı olanzapin tedavisi sırasında kilo değişikliği ile anlamlı ölçüde ilişkili değildi. Bu sınırın üzerindeki tokluk glukoz değerlerinin insidansı (160 mg/dL) kilo değişiminden bağımsız olarak 2.54 yıldan sonra olanzapin ile tedavi edilen hastalar için %4.6 idi ve 1.15 yıl sonra haloperidol ile tedavi edilen hastalar için %5.0 idi. Bu veriler şizofrenik bir hasta grubunda son nokta hiperglisemisinin insidansının atipik bir antipsikotik ilaçla da konvansiyonel antipsikotik ilaçla da uzun dönem tedaviye maruz kalınsa benzer olduğunu göstermektedir. Bu kriterler diyabet tanısı için gerekenden daha az kesin olduğu için yani, birbirini izleyen 2 günde açlık plazma glukoz düzeyleri 126 mg/dL ile doğrulanmış 160 mg/dL rastgele tokluk glukozu, bu çalışmada kaydedildiği şekilde kilo değişikliği glisemik kontrol anormalliği ile ilişkili gibi görünmemektedir.

Ketiapin kullanan hastalarda FDA'in Medwatch programına dayalı spontan olarak bildirilen yeni bir farmakovijilans çalışmasında 46 ketiapin ile ilişkili diyabet, hiperglisemisi olmayan 9 asidoz olgusu, 21 ketoasidoz ve 11 ölüm tespit edilmiştir.Bu olgularda kadın:erkek oranı 1:9'dur. Olguların çoğu ketiapin kullanımının ilk 6 ayı içinde ortaya çıkmıştır. Araştırmanın ilk bölümünün tamamlandığı Ağustos 2002'den Kasım 2003'e kadar aynı veri bankasında ek 23 diyabet olgusu gözlenmiştir. Bu veriler klozapin, olanzapin ve risperidon ile bildirilen hiperglisemi raporlarına benzerdir.

Kilo değişikliğinin serum kolesterolü üzerindeki etkisi

Kilo fazlalığı artmış kan kolesteroluna korelasyon gösteren unsurlardan birisidir. Bir çalışmada, serum kolesterolundaki ortalama son nokta değerleri başlangıçta gösterilenlerle karşılaştırılabilir düzeydeydi. Ancak olanzapin tedavisi sırasında kilo alımı ile son noktada ortalama serum kolesterolu arasında ciddi bir ilişki vardı ve ek olarak son noktadaki ortalama tokluk serum glukozu olanzapin ile tedavi edilen hastalar için haloperidol ile tedavi edilenlere oranla önemli ölçüde daha yüksekti (sırasıyla 205.7 mg/dL'ye karşılık 189.9 mg/dL; p=.002). bu veriler daha fazla kilo alan hastaların daha büyük bir kısmını total serum kolesterolunda yükselme için daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir. Olanzapin ile tedavi edilen hastaların çoğu (%97) 300mg/dL üstünde yükselmeler yaşamadıysa da, küçük bir kısmında 400 mg/dL'e ulaşan düzeyler oldu. Olanzapin tedavisi sırasında kilo alımı ile kolesterol arasındaki ilişki tedavi edilen şizofren hastalarda kolesterol artışının baskın nedeni gibi görünmemektedir, çünkü yüksek kolesterol insidansı olanzapin ile haloperidol arasında önemli düzeyde farklı değildir. Her durumda, kilo artışı klinisyeni kolesterol yükselmesi olasılığı için uyarmalıdır. Dahası, tedaviden bağımsız olarak yüksek kolesteroldeki %8 ile %16'lık artış şizofreninin zaman içinde gerçek bir hiperkolesterolemi riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Diyastolik kan basıncı üzerinde kilo değişikliğinin etkisi

Hipertansiyonun Amerikan toplumundaki tahmini prevalansı %24'dür ve yüksek VKİ değerlerinin yüksek kan basıncı için artmış kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, diyastolik kan basıncındaki ortanca son nokta değerleri başlangıçta görülenlerle karşılaştırılabilir düzeyde olduysa da kilo alımı ile son nokta diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki vardı. Ek olarak son noktadaki ortalama diyastolik kan basıncı olanzapin ile tedavi edilen hastalarda haloperidol ile tedavi edilenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti. Olanzapin ile tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğunun (%97) diyastolik kan basıncı değerleri 100 mm Hg'ı aşmadıysa da, tedaviyle artan ağırlık bu hastaları hipertansiyon için takip etmenin önemini göstermektedir. Ek olarak, bu çalışma grubunda uzun dönem olanzapin ya da haloperidol tedavisinden sonra yüksek kan basıncındaki yaklaşık %20'lik insidans genel olarak şizofreni ile ilişkili olan daha fazla sağlık riski olduğunu göstermektedir.

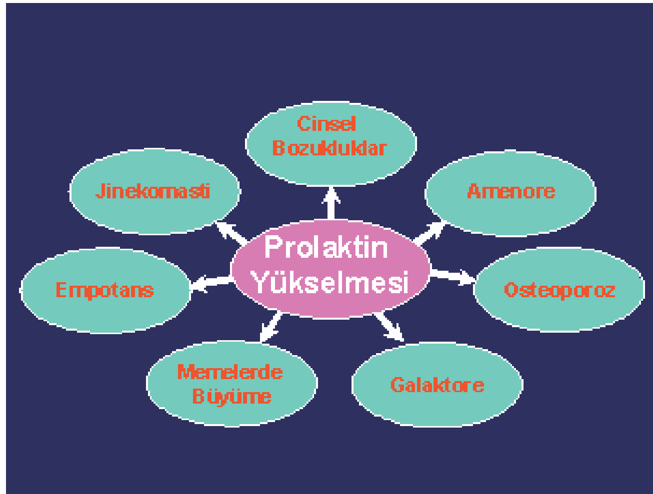
HİPERPROLAKTİNEMİ VE CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI SORUNU:

- 1. kuşak antipsikotiklerin hemen tümü ve 2. kuşak antipsikotiklerden risperidon, 3. kuşak antipsikotiklerden amisulprid PRL yükselmesine yol açarak:
    - KADINLARDA:
        - Amenore,
        - Galaktore,
        - Jinekomasti,
        - Azalmış cinsel istek.
    - ERKEKLERDE:
        - Azalmış cinsel istek,
        - Erektil disfonksiyon yapmaktadır.
- *2. kuşak antipsikotiklerin PRL yükseltmeleri sırası EN ÇOK'tan EN AZA:*
    - Risperidon…herhangi bir dozda ve sürekli.
    - Olanzapin…düşük dozlarda hafif;yüksek dozlarda orta,
    - Ziprasidon ..minimal, yüksek dozlarda orta düzeyde,
    - Ketiapin… başlangıçta minimal daha sonra plasebo düzeyinde,
    - Klozapin….. plasebo düzeyinde.
- *3. kuşak antipsikotiklerin PRL yükseltmeleri sırası EN ÇOK'tan EN AZA:*
    - Sulprid,
    - Amisulprid,
    - Aripiprazol

Prolaktin (PRL) salgısı normalde dopamin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden bütün antipsikotikler D_2 reseptör antagonist etkileri nedeniyle, akut uygulamadan sonra prolaktini yükseltirler. PRL yükselmesi, kadınlarda galaktore ve adet düzensizliklerine ve erkeklerde jinekomasti, erektil disfonksiyon (empotans) gibi nöroendokrin komplikasyonlara yol açabilir. Bu konuda tek istisna vardır: klozapin.

Son yıllarda çocuk ve ergenlerde görülen ruhsal bozuklukların tedavisinde giderek artan biçimde yeni antipsikotikler kullanılmaya başlanmıştır. Bu bağlamda zeka bölümü ortalamanın altında olan, davranım ve başkaldırım bozukluğu olan ve birçoğunda birlikte görülen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan ve ortalama günde 1.38 mg risperidonla tedavi gören çocuklarda prolaktin artmasının en fazla dördüncü haftada olduğu ve daha sonra giderek azaldığı görüldü. Bu özelliğin cinslere göre değiştiği çok belirgindi. Çalışma sonunda kızlarda başlangıç düzeyine göre istatistiksel bir fark görülmediği, erkeklerde ise istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğin devam ettiği

ortaya çıktı. Çalışma sonunda hem kızlarda, hem erkeklerde ortalama prolaktin düzeyinin 20 ng/ml den az olduğu saptandı ve bu düzeyin de normal sınırlar içinde olduğu gösterildi. Önemli sonuç ise, bu yükselmelerin önemli klinik belirtilerle birlikte gitmeyisi idi. Altı haftalık plasebo kontrollu calışmada hiçbir hastada risperidona bağlı yan etki olmadığı bildirildi. 48 haftalık risperidon ile izleme çalışmasında ise sadece iki hastada gelip geçici amenore bulunmuştu, bundan başka risperidon ile ilgili yan etkiye raslanmamıştır.



Şekil 3: Prolaktin yükselmesinin olumsuz etkileri

Sonuç olarak, D_2 reseptörlerine gevşek bağlanma ile birlikte geçici ve düşük seviyede D_2 reseptör işgali, tıpkı klozapin ve ketiapinde görüldüğü gibi, EPS ve prolaktin etkisi oluşmamasından sorumlu mekanizma olduğu tahmininde bulunmak çok daha mantıklıdır.

Kapur ve Seeman 2002'ın ortaya attıkları "hızlı ayrılma (fast dissociation) hipotezi" ne göre D_2 reseptöründen hızlı ayrılmayla atipik antipsikotiklerin etkisini açıkladıkları hipotezleri de son zamanlarda çok tartışılmaktadır. Buna göre klozapin ve ketiapin gibi atipik antipsikotiklerin D_2 reseptörlerini bloke ettikten kısa süre sonra hızlı ayrıldıkları; bu yüzden 1.kuşak ve bazı 2. kuşak antipsikotiklerden daha az EPS'e neden oldukları, ayrıca negatif belirtiler üzerine de daha etkili oldukları ileri sürülmektedir.

Seeman (1998), antipsikotik ilaç çözünme sabitlerine bakarak, EPS yanetkilerini değerlendirdi:

1. EPS'ye yol açan antipsikotik ilaçlar: (haloperidol, flufenazin gibi 1.kuşak antipsikotiklerle risperidon) D_2 reseptörüne dopaminden daha sıkı bağlandıklarını gösterdi.
2. Çok az EPS'ye yol açan veya hiç EPS oluşturmayan ilaçlar: sertindol, olanzapin, klozapin ve ketiapin D_2 reseptörüne dopaminden daha gevşek bağlanmaktadırlar.

Bir reseptörde ilaç etkisini tartışırken en sık kullanılan parametre ilacın affinitesidir: bazı ilaçların D_2 reseptörüne affinitesi çok yüksektir (örn. haloperidol); diğer bazı ilaçların dopamin reseptörüne affiniteleri düşüktür (örn. klozapin). D_2 reseptörü için düşük affinite, D_2 reseptöründen tam anlamıyla hızlı bir ayrılmadan kaynaklandmaktadır. Düşük affinite, atipik antipsikotiklerin etkisi için gerekli ve yeterli bir özelliktir.

Sonuç olarak; bütün antipsikotikler (tipik veya atipik) D_2 reseptörüne benzer bir oran sabiti ile bağlanırlar; tek farkları reseptörden ayrılma hızlarıdır. Reseptörden ayrılma hızı ve düşük affinite arasındaki bu ilişki altta yatan kritik moleküler özelliktir ve D_2 reseptöründeki düşük affinitenin neden atipik antipsikotik etkiye yol açtığını açıklar.

Haloperidolün belli bir dozunu günlük enjeksiyon (sistem seviyesinde geçici olarak yüksek tutulum yol açar) veya subkütan pompa (sistem seviyesinde sürekli tutuluma yol açar) yoluyla uygulandığında ve sürekli biçimdeki uygulamanın D_2 reseptörlerinde belirgin şekilde sürekli up-regülasyona (up-regulation) yol açtığını ve sonra gelen dopamin blokajına tolerans oluştuğu bilimektedir. Aynı zamanda sürekli uygulamanın tardif diskinezi benzeri motor belirtilera (up-regülasyonu çağrıştıran) neden olduğunu ortaya konulmuştur. Oysa ki, aralıklı (haftalık) uygulama bu motor belirtilera yol açmamaktadır. Buradan şu sonuca varıldı: sürekli blokaj tolerans ve up-regülasyona yol açarken, geçici tutulum toleransı ve up-regülasyonu önlemekte ve sistemi antipsikotiklerin antidopaminerjik etkilerine daha duyarlı hale getirmekteydi. Sürekli tutuluma kıyasla geçici tutuluma verilen bu farklı cevap, dopamin sisteminin altta yatan bir özelliğini yansıtmaktadır, zira benzer yapıdaki değişiklikler şizofreni hastalığı veya ilaç kötüye kullanımı bağlamında dopaminerjik agonistlerle de gözlenmiştir.

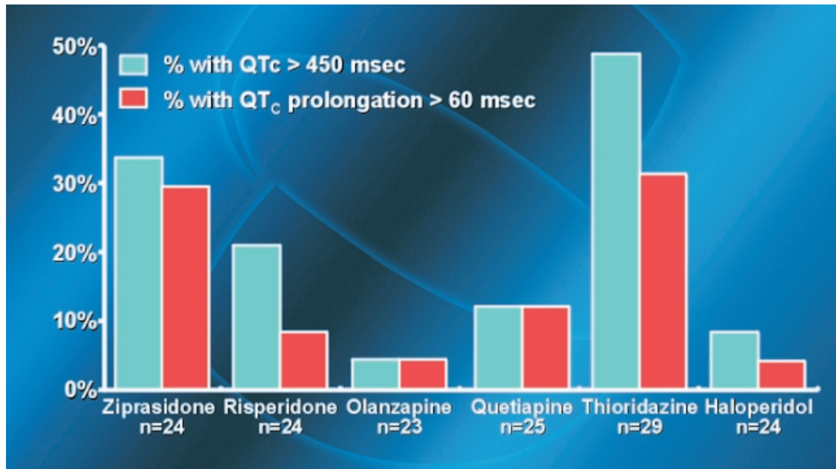
Bilindiği gibi klozapin tedaviye dirençli olan hastalardaki etkilidir ve bu özellik sadece klozapine özeldir. Başka bir antipsikotikde o denli gözlenmemiştir. Dirençli hastalığı olanlarda tercih edilen etkisinin kesin sebebi bilinmemektedir. Tekrarlayan geçici blokajla, dopamin sistemi dopamin blokajının etkilerine

daha duyarlı hale gelir, oysa sürekli dopamin blokajı ile sistem tolerans kazanır ve up-regülasyon (yukarı doğru düzenleme yapar) oluşur.Klozapin, hem moleküler seviyede hem de sistem seviyesinde hızlı ayrılmaya yol açarak sistemi duyarlı hale getirebilir. Klozapinin bu özelliği, dirençli hastalığı olan hastalardaki tedavi edici etkisinin temeli olarak ileri sürülmektedir. Aynı zamanda, diğer bazı reseptörlerdeki etkisi de, dirençli belirtileri olan hastalardaki eklenmiş etkisine katkıda bulunan kilit bir rol oynamaktadır.

KUŞAK ÇATIŞMASI: YENİ ANTİPSİKOTİKLERDE Q-Tc UZAMASI SORUNU:

Sağlıklı insanlarda Q-Tc intervali: 400±20 milisaniye,
Günlük değişiklikler yaklaşık 70 milisaniye'dir.

1. Yeme,
2. Ekzersiz,
3. Uyku,
4. Kilo,
5. İlaç alımı (antiaritmikler, vazodilatatörler, antibiyotikler, antimalaryal ilaçlar, antimikotikler, antihistaminikler, antidepresanlar, antipsikotkler),
6. Elektrolit dengesizliği (K^{+}, Ca^{++},Mg^{++}),
7. Hipotiroidi,
8. Alkol,
9. Kalp hastalıkları,
10. Hipoglisemi.



Şekil 4: Çeşitli antipsikotiklerin EKG'de yaptıkları Q-Tc uzaması'nın karşılaştırılması

Tablo 12: Yeni Antipsikotiklerde Q-Tc Uzaması ve İlaç Etkileşimleri:

	Q-Tc Uzatma Süresi	Metabolik İnhibitör	CYP Yolu/ İnhibisyon
1.Tiyoridazin	31 milisaniye !!!!	Paroksetin	CYP 2D6
2. Ziprasidon	17 ms	Ketokonazol	CYP 3A4
3. Haloperidol	11 ms	Paroksetin Ketokonazol	CYP 2D6 CYP 3A4
4. Ketiapin	7 ms	Ketokonazol	CYP 3A4
5. Risperidon	3 ms	Paroksetin	CYP 2D6
6. Olanzapin	2 ms	Fluvoksamin	CYP 3A4

Tablo 13: Yeni antipsikotiklerin yan etki farklılıkları ve bunların klinik uygulamada önemleri:

Yan Etkiler	1. derecede	2. derecede	3. derecede	4. derecede
Ortostatik HT	Klozapin	Ketiapin	Olanzapin	Risperidon
Sedasyon	Klozapin	Ketiapin	Olanzapin	Risperidon
Hematolojik	Klozapin	-	-	-
Antikolinerjik	Klozapin	Olanzapin	-	-
Kilo, Tip II Diyabet	Klozapin	Risperidon Olanzapin Ketiapin	Amisulprid Ziprasidon	
EPS	Risperidon	Risperidon	Ziprasidon	Amisulprid
PRL	Amisulprid	-		-
Hipersalivasyon	Klozapin	-	-	-
Epilepsi	Klozapin	Ziprasidon	-	-
Kardiyak	Sertindol		-	-

Tablo 14: Özel hasta gruplarında farmakokinetik değişiklikler:

İlaç	Yağlı	Renal Yetmezlik	KC Yetmezliği	Irk, Cinsiyet
Klozapin	çok düşük doz	= doz	düşük doz	kadınlarda düşük doz
Risperidon	çok düşük doz	düşük doz	doz	Asyalılarda düşük doz? CYP 2D6
Olanzapin	düşük doz %35	= doz	= doz	Kadınlarda Asyalılarda düşük doz?
Sertindol	= doz	= doz	düşük doz % 50 Hafifçe	Kadınlarda düşük doz CYP 2D6
Ketiapin	= doz	= doz	düşük doz	= doz
Ziprasidon	= doz	= doz	= doz	?

KUŞAK ÇATIŞMASI: Klinik Uygulamada Pratik Öneriler:

Tablo 15: Çeşitli riskli hasta grupları için pratik rehber

Yan Etki	Riskli Hasta Grubu	DAHA UYGUN SEÇİM	DAHA AZ UYGUN SEÇİM	EN KÖTÜ SEÇİM
EPS	Yağlı, çocuk; ilk epizod; BP; Şizofreni H.; Siyah, Asyalılar	Olanzapin Ketiapin	(>6 mg/gün) Risperidon Amisulprid	-
PRL	Adolesan; Genç erişkin	Olanzapin Ketiapin	Risperidon,	Amisulprid
KİLO	Çocuk; Genç;Kadın; Mizaç Bzkl; Ailede: Kilo ve DM; Hipertansiyon öyküsü	Ziprasidon	Olanzapin	Klozapin
Diyabet	Kilolu ve Ailede: Kilo ve DM öyküsü	Ziprasidon,	Risperidon, Ketiapin Olanzapin	Klozapin
Hiperlipidemi	Kilolu ve Ailede: Hiperlipidemi ve DM öyküsü	Ketiapin	Klozapin, Olanzapin Risperidon Ziprasidon	-
Kardiyak	Kalp Hstl	Olanzapin, Risperidon, Ketiapin	Ziprasidon	-

Sunulan bilgilerin ışığında, klinisyenlerin yeni nesil ilaç kullanılmasında bu ilaçların EPS ve TD profili yanında, kilo almaya ve metabolik bozukluk yapma etkilerini de gözönünde tutması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Hekimlerin antipsikotiklerin aranılan ve istenilen etkileri ve yan etkileri açılarından birbirlerinden ayrılıklarını iyi bilmeleri, olumsuz etkilerin önlenmesinde son derecede önemlidir. Bu yan etkilerin ve olasılıkların hastalarla ve ailelerle, olduğu gibi paylaşılması, ileride gelişecek sorunların önlenmesine yardımcı olur. İlacların kullanılması ve de kullanılmamasının olumlu ve olumsuz yönlerinin gerçek bilgilerimizin ışığında hastaların ve ailelerinin anlayacağı dilde açıklanması ve gerekirse yazılı olarak verilmesi bilgi artışında ve sorumluluk paylaşılmasında çok yararlı olabilir.

Hastanın risk profilinin her alanda saptanması ve bu profile en uygun düşecek ilaçla bu profilin uygunluğunun aranması gerekir. Hastada kardivasküler riskin yüksek olduğu durumlarda QT'yi uzatan ilaçlar (tiyoridazin, pimozid, ziprasidon v.b. gibi) ve bu ilaçlarla etkileşen ilaçların kullanılmaması gerekir. Daha önce EPS ve TD gelişimi olan hastalarda risperidondan uzak durulması, diyabet riski olan hastalarda klozapinden uzak durulması gerekebilir.

Tedaviye başlanmazdan önce, varolan risk faktörlerinin yüksek olduğunda hekimin metabolik etkilerin önemli olacağı hastalarda bu etkileri yaratma riskinin düşük olacağı ilaçlar seçmesi daha uygun olur.

Kilo ve glisemik kontrolde ilaç-ilaç etkileşimlerinin önemi de gözönünde bulundurulmalı ve bu özelliklerin birebir üzerine binişebileceği ilaçların birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır. Valproik asid ve klozapinin birlikte kullanılması kilo alma ve diyabet tehlikesini çok yükseltebilir. Şizofreni tedavisinde ya da antipsikotiklerin kullanıldığı diğer alanlarda kilo almanın ya da metabolik bozuklukların önlenmesi, hastaların yaşamında çok önemli başarının gösterilmesine ya da ciddi tıbbi sorunların bu hastaların diğer psikiyatrik sorunlarına eklenmesine yol açabilir.

Kilo, kan basıncı artışı, kolesterol yükselmesinin önlenmesinde yeme kontrolu ve hareketlilik artışı önemlidir. Hastaların ve yakınlarının bu ilaçların yan etkilerini bilmeleri ve hastaların hareketlerini artırıp sağlıklı ve düzenli yeme özelliklerini kazanmaları ve sürdürmeleri, kendilerinin, ailelerinin ve hekimlerin kilo ölçümleri son derecede önemlidir. Şizofreni k hastaların bir kısmı hekim ya da diğer sağlık personelinin öğütlerini dinlemeye çok yatkinlik gösterebilirler. Bir çok şizofrenik hastanın kilo kontrolü için hemşirelerin

hazırladığı yürüme ve onların durumuna uygun spor etkinliklerine katıldıkları görülmüştür. Servislere kontrolsuz giren yiyeceklerin, hastaların ne yediklerine özen gösterilmemesinin zararı fazladır. Davranış tedavisinde olan hastalarda yiyeceğin ödül olarak kullanılması zararlı olmaktadır. Özellikle zeka geriliği ve yaygın gelişimsel bozukluğu olan hastalarda yiyecek ile ödüllendirilmeye dayalı davranış programlarından uzaklaşılıp, hastaların sevdiği aktivite ve oyunlara, yüzme gibi sporlara yönelik ödüllendirme programları yararlı olabilir.

Zaten yüksek kilolu olan hastalarda kilo artışı riskinin düşük olduğu antipsikotiklerin seçimi önemlidir. Antipsikotik alan hastalarda belirli aralıklarla, belki de birkaç ayda bir metabolik testlerin gözden geçirilmesi, kan şekeri ve şeker metabolizmasının, trigliseridlerin ve kolesterol düzeyinin gözden geçirilmesi önerilir. Şizofreni k hastalarda değisik bedensel hastalıkların olma riski genel toplumdan çok daha fazladır, ancak, kilo artışı ve artmış metabolik ve kardiyak risk hastaların yaşam beklentisini ve yaşamlarının kalitesini azaltabilmektedir.

Yan etkileri daha az ilaçlar gelişinceye kadar, genel hekimlerin, psikiyatristlerin ve diğer uzmanların yan etkilerden hastaları koruma açısında yapabilecekleri katkılar psikiyatrik hastanın yaşamını arttırmakta, genel sağlığının koruyarak ya da düzelterek yaşamdan olumlu payını almasında yardımcı olacaktır.

SONUÇLAR

İkinci ve üçüncü nesil antipsikotikler şizofreninin pozitif belirtileri üzerine, birinci kuşak antipsikotikler kadar etkili olurken, bazılarının negatif belirtiler üzerine de etkili olması, bunun yanında TD'yi de içeren EPS'lere dolayısıyla şizofreninin özellikle psikososyal yönü üzerinde yoğunlaşan meslektaşlarımızın haklı olarak üzerinde durdukları 'sosyal stigma'ya neden olmamaları, bilişsel fonksiyonları hemen hiç bozmamaları ve hatta bazılarının bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin olması; bunu yanında depresif duygudurum üzerine çoğunun olumlu etkilerinin olması; bu ilaçların yukarıda sayılan yan etkileri dikkate alınarak verildiğinde birinci kuşak antipsikotiklere bir üstünlük sağladığını hemen söyleyebiliriz. Yeni nesil antipsikotikler şizofreni ve diğer psikozlar tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Davranış bozukluğu, saldırganlık kontrolu, bipolar bozukluk, tik ve Tourette bozukluğu, Autism ve Diğer Yaygın Gelişimsel bozukluklarda risperidone kullanımı dikkati çekmektedir. Ketiapinin ise gençlerde şizofreni ve bipolar bozukluklarda kullanılmıştır, etkinlik ve güvenirlikleri gösterilmemiştir.

Bu ilaçlar şizofreni tedavisinden başka, akut mani (olanzapin, risperidon ve ketiapin'in FDA onayı vardır) ve bipolar bozukluk sürdürüm tedavisinde (sadece olanzapin'in FDA onayı vardır), psikotik özellikli bipolar bozukluklar, şizoafektif bozukluk, Şizofreni ve Alzheimer hastalıkları seyrinde sık görülen psikotik belirtiler üzerine; depresyon ve OKB'da adjuvan olarak; ayrıca monosemptomatik sanrılı bozukluk, tik bozuklukları gibi daha seyrek görülen bozukluklar üzerine de etkili olduğu gerek dünyadaki ve gerekse Türkiye'deki yayınlardan ve gerekse klinik deneyimlerimizden anlaşılmaktadır.

İkinci ve üçüncü nesil antipsikotiklerin dezavantajlarından birisi parenteral formlarının olmaması idi. Ancak ziprasidon baştanberi İM formunu geliştirmişken, ardından olanzapin de İM formu geliştirdi. Bunun yanında risperidon'un da uzun etkili formu (Risperdal Consta) bu eksikliklerini tamamlayıcı yönde atılmış önemli adımlardır. Bu adımları oral uzun etkili ve dilaltı çabuk kana karışan formların takip edeceğini umuyorum.

Son olarak, SDA'lerin etkililiği ile ilgili çalışmaların çoğunun ilaç firmaları destekli olmasından ve klinik ilaç etkililiği ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda kullanılan standart ilaç haloperidol'ün dozajının çalışmanın amacına göre manuple ediliyor izlenimini verdiğine ilişkin klinisyenlerin yaygın kuşkuları vardır. Mevcut büyük çaplı klinik çalışmaların çoğu yüksek doz tipik antipsikotikler kullanılmış (örn. %90'ın üstünde D_2 işgaline yol açan, 10-20 mg/gün haloperidol) ve bunlar %80'in altında D_2 işgaline yol açan atipik antipsikotik dozlarıyla karşılaştırmıştır. Yalnızca D_2 işgalindeki bu uyumsuzluk bile tipik ve atipik antipsikotikler arasında, ekstrapiramidal yan etkilerdeki ve prolaktin seviyelerindeki farklılıkları açıklayabilmekle birlikte tipik ya da atipik bütün antipsikotikler, D_2 reseptörünü %78-80'in üzerinde işgal ettiklerinde ekstrapiramidal yan etkilere yol açarlar; bu durumda ise eşzamanlı 5-HT_{2A} blokajı bir ayrıcalık oluşturmaz. Bunlardan dolayı ABD'de Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (NIMH= The National Instutite of Mental Health) 'nün organize ettiği çok merkezli ve çok sayıda şizofrenili ve Alzheimer hastalığı olan hasta üzerinde gerçekleştirilmesi planlanmış olan ve halen icra edilen ve 2004'de verileri alınması beklendiği halde henüz açıklanmamış olan "Perferazin ve Yeni Antipsikotikler (Klozapin, Risperidon, Olanzapin, Ketiapin ve Ziprasidon) Karşılaştırması: Antipsikotik tedavinin etkililiğine müdahele karşılaştırması (CATIE= Comperative Antipsychotic Treatment Intervention Effectiveness)" çalışmasının verileri yayınlanana kadar, kendimizin olumlu gözlemlerimize, deneyimlerimize ve klinik deneylerimize rağmen; atipiklerin etkililiği konusunda kuşkularımız ve soru işaretleri hâlâ olacaktır. Bu bağlamda bu kuşkuların Avrupa kanadını ise Alman 'Medical Networks in Medicine

(MEDNET)'in bir çalışması ve yine Avrupa'da şizofreni ilk epizod tedavi çalışması 'Euoropean First Episode Treatment study in Schizophrenia (EUFEST)' oluşturmakta ve bu kuşkuların fazla yersiz olmadığını göstermektedir.

Atipik antipsikotiklerin ağırlık artışına yol açmada farklı eğilimleri vardır. Uzun vadeli tedavide, klozapin ve olanzapin en fazla ağırlık artışına yol açmaktadır. Ziprasidon en az ağırlık artışına yol açmakta, ketiapin biraz yapabilmekte ve risperidon ise orta derecede ağırlık artışına yol açmaktadır. Çocuklar ve gençler, zihinsel geriliği olan yetişkinler ve bipolar bozukluğu olan hastalar gibi bazı hasta popülasyonları, ağırlık artışına daha eğilimli olabilir; ancak bunun üzerinde sistematik bir şekilde çalışılmamıştır. İlaçların kilodaki etkileri konusunda cinsiyet farklılıkları üzerinde de çalışma yapılmamıştır.

Antipsikotiklerden kaynaklanan ağırlık artışı sorun olduğunda başa çıkmanın en etkili yolu, yeme alışkanlığı ve günlük aktivitelerinde değişiklik yapmak yönünde eğitim vermek olabilir. Bu yöntem başarılı olmadığında ağırlık artışına yol açmak konusunda daha az eğilimi olan bir atipik antipsikotiğe geçmek çözüm olabilir. Ağırlık artışına karşı alınabilecek başka önlemler de tartışılmış ve bildirilmişdir. Bunlar, topiramat veya nizatidin gibi histamin (H_2) antagonistlerinin eklenmesini içerir.

Kaynaklar:

1. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry 1999;156:1686-1696
2. Allison DB, Casey DE, Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literatüre. J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 7):22-31
3. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalites. Can J Psychiary 2001;46:273-281
4. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics: a comparative review. Drug Saf 2001;24:59-73
5. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA 1999;282:1530-1538
6. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. J Clin Psychiatry 1999;60(supl 21):5-9
7. Kurzthaler I, Fleischhacker WW. the clinical implications of weight gain in schizophrenia. J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 7):32-37
8. Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999;282:1523-1529
9. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, et al. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. Psychiatry Res 2001;101:277-288
10. EUFAMI survey data. Available at: www.eufami.org. Accessed June 16, 2001

11. Bernstein JG. Induction of obesity by psychotropic drugs. Ann N Y Acad Sci 1987;499:203-215
12. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus weight gain, and lipid abnormalities: a five year naturalistic study. Am J Psychiatry 2000;157:975-981
13. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, et al. Genetic variants of the serotonin system and weight change during clozapine treatment. Pharmacogenetics 2001;11:265-268
14. Cohen S, Glazewski r, Khan S, et al.Weight gain with risperidone among patients with mental retardation: effect of calorie restriction. J Clin Psychiatry 2001;62:114-116
15. Martin A, Landau J, Leebens P, et al. Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. J Child Adolesc Psychopharmacol 2000;10:259-268
16. Buitelear JK. Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. J Child Adolescents with mixed diagnoses aggressive behavior. J Child Adolesc Psychopharmacol 2000;10:19-26
17. GomezJC, Sacristan ja, Hernandez J, et al. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO study). J Clin Psychiatry 2000;61:335-343
18. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, et al. Long-term olanzapine treatment:weight change and weight-related health factors in schizophrenia. J Clin Psychiatry 2001;62:92-100
19. Ishigooka J, Murasaki M, Miura S. Olanzapine optimal dose: results of an open-label multicenter study in schizophrenic patients. Olanzapine Late-Phase II Study Group. Psychiatry Clin Neurosci 2000;54:467-478
20. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000;57:841-849
21. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. J Clin Psychiatry 2000;61:742-749
22. Stamenkovic M, Schindler SD, Aschauer HN, et al. Effective open label treatment of tourette's disorder with olanzapine. Int Clin Psychopharmacol 2000;15:23-28
23. Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, et al. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12 week open trial. Psychiatry Res 2000; 96:91-98
24. Chang KD, Ketter TA. Mood stabilizer augmentation with olanzapine in acutely manic children. J Child Adolesc Psychopharmacol 2000;10: 45-49
25. Brecher M, Rak IW, Westhead EK, et al. The long-term effect of quetiapine ('Seroquel') monotherapy on weight in patients with schizophrenia. Int J Psychiatry Clin Pract 2000;4:287-292
26. Jones AM, Rak IW, Raniwalla J, et al. Weight changes in patients treated with quetiapine. In: New Research Abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 18, 2000; Chicago, III. Abstract NR712:250
27. Reinstein M, Sirotovskaya L, Jones L, et al. Effect of clozapine quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control. Clin Drug Invest 1999;18:99-104
28. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J: The effects of clozapine on tardive dyskinesia. Br J Psychiatry 1991; 158:503-510.

29. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B: Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine.Schizophr Bull 1991; 17:247-261.
30. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V, Klerman G: The risk and benefits of clozapine versus chlorpromazine. J Clin Psychopharmacol 1987; 7:377-384.
31. Ceylan,M.E:Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri-Cilt I,Şizofreni, 1nci Baskı,İstanbul,1993.
32. Evren C.E.:Risperidon: Bir gözden geçirme.Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,1997, 7:18-22.
33. Lindstrom E, Eriksson B, Hellgren A, et al: Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia.Clin Ther, 17(3), 402-412, May-Jun 1995.
34. Evren EC; Olanzapin; yeni antipik antipsikotik. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,1998, 8(2): 74-80.
35. Evren EC; Klozapin:Bir gözden geçirme; Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1996, 6: 28-33.
36. Casey DE; The relationship of pharmacology to side effects. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p55-62.
37. Fuller RW, Snoddy HD Neuroendocrine evidence for antagonism of serotonin and dopamine receptors by olanzapine (LY170053), an antipsychotic drug candidate. Res Commun Chem Pathol Pharmacol (1992), 77:87-93
38. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, et al. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel antipsychotic olanzapine:a 123I IBZM single photon emission tomography (SPECT) study. Psychopharmacology (Berl) 1996;124:148-153.
39. Moore NA; Leander JD; Benvenga MJ; Behavioral pharmacology of olanzapine: a novel antipsychotic drug. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p37-44 .
40. Stockton ME; Rasmussen K; Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. Neuropsychopharmacology Feb 1996;14(2):p97-105.
41. Baldwıin DS, Montgomery SA. First clinical experience with olanzapin (LY 170053): results of an open-label safety and dose-ranging study in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 1995;10:239-244.
42. Beasley CM Jr; Tollefson GD; Tran PV; Efficacy of olanzapine: an overview of pivotal clinical trials. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p7-12.
43. Beasley CM Jr; Sanger T; Satterlee W;et al; Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. Psychopharmacology (Berl). Mar 1996 124 (1-2) p159-67.
44. Tollefson GD; Beasley CM Jr; Tran PV; et al; Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. Am J Psychiatry. Apr 1997 154 (4) p457-65.
45. Tollefson GD; Sanger TM; Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. Am J Psychiatry. Apr 1997 154 (4) p466-74.
46. Glazer WM; Olanzapine and the new generation of antipsychotic agents: patterns of use. J Clin Psychiatry, 1997 58 Suppl 10 p18-21.
47. Dossenbach, M;Olanzapine: a clinical update.Sözel bildiri. 1998 Regional Neuroscience Conference April 18-19th, Beit Mery, Lebanon.

48. Ketter, TA;Winsberg, ME;DeGolia, SG; et al; Rapid Efficacy of Olanzapine Augmentation in Nonpsychotic Bipolar Mixed States. J Clin Psychiatry 59:2 February, 1998, 83-85.
49. Wolters ECH, Jansen ENH, Tuynman-Qua HG, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. Neurology 1996;47:1085-1087.
50. Aravagiri M; Ames D; Wirshing WC; Marder SR;Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia: determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Ther Drug Monit, Jun 1997 19 (3) p307-13.
51. Ereshefsky L; Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. J Clin Psychiatry, 1996 57 Suppl 11 p12-25.
52. Kassahun K; Mattiuz E; Nyhart E Jr; et al; Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. Drug Metab Dispos, Jan 1997, 25 (1) p81-93.
53. Ring BJ; Catlow J; Lindsay TJ;et al; Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. J Pharmacol Exp Ther, Feb 1996 276 (2) p658-66.
54. Ring BJ; Binkley SN; Vandenbranden M; Wrighton SA; In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. Br J Clin Pharmacol, Mar 1996 41 (3) p181-6.
55. Nemeroff CB; Dosing the antipsychotic medication olanzapine. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p45-9.
56. Weiden, PJ; Olanzapine:a new "atypical" antipsychotic. Jrnl. Prac. Psych. and Behav. Hlth. January 1997, 49-53.
57. Beasley CM Jr; Tollefson GD; Tran PV; Safety of olanzapine. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p13-7.
58. Tran PV; Dellva MA; Tollefson GD; Beasley CM Jr;et al; Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry May 1997 58 (5) p205-11.
59. Tollefson GD; Beasley CM Jr; Tamura RN;et al; Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. Am J Psychiatry Sep 1997 154 (9) p1248-54.
60. Baker RW; Ames D; Umbricht DS; Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo. Psychopharmacol Bull, 1996 32 (1) p89-93.
61. Glazer WM; Johnstone BM;Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. J Clin Psychiatry 1997 58 Suppl 10 p50-4.
62. Martin, J; Impact of olanzapine treatment on quality of life in schizophrenia. J Clin Psychiatry Monograph 16:1 February, 1998,28-31.
63. Çetin, M; Özçubukçuoğlu, A; Başoğlu, C; Semiz, ÜB; Filiz, M: Klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli psikozlarda sulpiridin etkinliği ve emniyeti.Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1998, (8:18-24).
64. Gerlach J. Bhenke K. Heltberg J. Sulpiride and haloperidol in schizophrenia: a double blind cross-over study of therapeutic effect, side effects and plasma concentrations. Br J Psychiatry 1985; 147: 283-288
65. Harnyd C.Bjekernstedt L, Björk K. Clinical evaluation of sulpiride in schizophrenic patients- a double blind comparison with chlorpromazine. Acta Psychiatr Scand 1984; 11(Suppl 3) :17-30

66. Petit M. Colonna L. Antiautistic or disinhibitory effects of low dosages of sulpiride (versus high dosages): a controllled stıdy in hebephrenic patients (in French). L.Encephale 1984;10:25-8.
67. Pick E.M., Sarnanin R. Disinhibitory effects of buspirone and low doses of sulpiride and haloperidol in two experimental anxiety models in rats:possible role of dopamine. Psychopharmacology 1986; 89: 125-130
68. Alfredsson G. Harnynd C Wiesel F: A: Effects of sulpiride and chlorpromazine on autistic and positive psychotic symptoms in schizophrenic patients -relationship to drug concentrations. Psychopharmacology 1985; 85: 8-13
69. Soni SD. Mallik A Schiff A. Sulpiride in negative schizophrenia: a placebo -controlled double blind assesment. Human Psychopharm 1990;5:233-238
70. Petit M. Zann M, Lesieur P. The effect of sulpiride on negatıve symptoms of schizophrenia (letter). Br J Psychıatry 1987; 150: 270-271
71. APA, DSM- IV:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,4th Edition.
72. Washington:American Psychiatric Association,1994 pp288-289
73. Povlsen UJ , Noring U, Fog R,Gerlach J.: Tolerability and therapeutic effect of clozapine. Acta Psychiatr Scand 1985, 71:176-185.
74. Casey DE.: Clozapine:neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. Psychopharmacology(Berl.)1989,99:47-53.
75. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA: Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med 1993; 329: 162-167.
76. Cohen BM, Keck PE, Satlin A, Cole JO: Prevalence and severity of akathisia in patients on clozapine. Biol Psychiatry 29:1215,1991.
77. Haller E, Binder RL: Clozapine and seizures. Am J Psychiatry 147: 1069,1990.
78. Miller DD, Sharafuddin MJA, Kathol RG: A case of clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry 52:99,1991.
79. Çetin, M., Özçubukçuoğlu, A., Tarhan, N., Cöngevel, M., Tosuner, C., Başoğlu, C.,: Effectiveness and Tolerability of Melperone in Treatement-Resistant Schizophrenia. Book of Abstracts, X. World Congress of Psychiatry, Madrid, 1996 Vol.2 p.65
80. Effectiveness and Tolerability of Melperone in Treatement-Resistant Schizophrenia. Book of Abstracts, X. World Congress of Psychiatry, Madrid, 1996 Vol.2 p.65
81. Mauricio Tohen, Todd M. Sanger, Susan L. McElroy,Gary D. Tollefson, Roy Chengappa David G. Daniel, Frederick Petty, Franca Centorrino, Richard Wang, Starr L. Grundy, Michael G. Greaney, Thomas G. Jacobs, Stacy R. David, Verna Toma, Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Acute Mania, Am J Psychiatry 1999; 156:702-709
82. A. Gonzalez-Pinto., B. Lalaguna, F. Mosquera, J.L. Perez de Heredia, M. Gutierrez, J. Ezcurra, I. Gilaberte, M. Tohen Use of olanzapine in dysphoric mania. J Affective Dis 66 (2001) 247-253
83. Koller EA,Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A Survey of Reports of Quetiapine-Associated Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. J Clin Psychiatry 2004:65:857-863

Bölüm 39

YENİ ANTİPSİKOTİKLERLE İLGİLİ ÇEŞİTLİ KONULAR

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

Yeni antipsikotikler son yıllarda giderek artan oranlarda şizofreni dışında aşağıdaki diğer ruhsal ve bazı nörolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Bu hastalıklardan başlıcaları aşağıdadır:

1. Duygudurum Bozuklukları (Akut Mani, Psikotik Özellikli M. Depresyon, Atipik ve Dirençli Depresyonlar),
2. Organik Ruhsal Bzkl. (Deliryum, maddeye bağlı psikozlar),
3. Diğer Eksen I Bozuklukları [obsesif kompulsif bozukluk (OKB), Anksiyete, PTSB, monosemptomatik sanrılı bozukluk v.b.],
4. Eksen II Bozuklukları [Borderline kişilik bozukluğu (BKB), Şizotipal kişilik bozukluğu, Antisosyal kişilik bozukluğu, v.b.],
5. Nörolojik Bozukluklar (Alzheimer hastalıkları seyrinde sık görülen psikotik belirtiler,Tourette bozukluğu, Parkinson hastalığındaki L-DOPA psikozu, Hungtington Koresi).

YENİ ANTİPSİKOTİKLERİN BİPOLAR BOZUKLUKLARIN TEDAVİLERİNDEKİ YERLERİ:

GÜNÜMÜZDE BİPOLAR BOZUKLUKLARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ:

1-Lityum

2-Antiepileptik ilaçlar: Karbamazepin, valproat, lamotrijin, gabapentin, topiramat

3-Tipik antipsikotikler

4-Atipik antipsikotikler: klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin ve ziprasidon v.b.)

5- Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, v.b.),

6-Benzodiazepinler

7-Propranolol.

1. LİTYUM:

Lityum, 1998'e kadar bipolar bozuklukların tedavisinde ‘altın standart’ olarak kabul ediliyordu. Bu görüş Avrupa'da hâlâ devam etmekle beraber, A.B.D.'de

bipolar bozuklukların tedavisinde en çok reçete edilen duygudurum dengeleyicisi valproatdır. Manide genel uygulama lityumun klasik bir antipsikotikle kombine edilmesidir; ancak alternatif olarak, ikinci jenerasyon duygudurum düzenleyici antikonvulsanlar tek başlarına veya lityumla birlikte kullanılabilmektedir.

Lityum vb ilaçların "duygudurum dengeleyicisi” adıyla psikiyatrik terminolojide yer alması ilk kez 80'li yıllarda gerçekleşti ve hemen benimsendi. Bu kadar hızlı kabullenilmesi belki de çok uzun yıllardır süren bir gereksinimin sonucuydu. Günlük pratikte lityum, valproat, karbamazepin, lamotrijin, okskarbazepin, hatta yeni antiepileptiklerden topiramat duygudurum dengeleyicisi olarak kullanılmaktadır. Lityum, valproat, karbamazepin ve lamotrijin dışında duygudurum dengeleyicisi olduğu ileri sürülen ajanların antimanik etkisini kanıtlayan çift-kör kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Dahası, duygudurum dengeleyicisi deyiminin henüz bir resmi bir tanımı da yoktur. FDA duygudurum-dengeleyicisi tedavisini sınıflayan bir tanımlama yapmamıştır. Bu yüzden duygudurum dengeleyicisi terimi bu terapötik sınıfta yer almaya aday ilaçları tanımlamak için kullanılmıştır.

Lityum'un mani tedavisinde denenmesi Avustralya’lı psikiyatr John Cade tarafından 1940'ların sonundadır fakat ancak 1960 ve 1970'lerde genel kullanıma girmiştir. Lityum, bipolar bozukluklar tedavisinde esas haline gelmiş olsa da yararları hakkındaki görüşler farklıdır. Bazı çalışmalarda lityumun etkili bir antimanik ve proflaktik ajan olduğu gösterilmiştir (Calabrase JR,1999; Post RM et al,1998; Silverstone T,1998). Lityumla proflaksi muhtemelen mortaliteyi özellikle de intiharı azaltmaktadır (Post 1998).

Lityuma tedavi uyumsuzluğunun temel sebebi yan etkilere bağlıdır fazla susama, poliüri, citte akneiform bozukluklar, hafıza bozukluğu, guatr, gece poliürisine bağlı uyku bozuklukları, bulantı, ve obeziteye yol açan kilo artışı önemli yan etkilerdir. Utyumu almayı kesen bazı hastalarda ilaç tekrar başladığında cevapsızlık gelişebilir (Post RM et al,1998; Silverstone T,19).

Lityum kullanımı güçtür. Terapötik aralığı dardır. Düşük dozlarda ciddi yan etkiler ortaya çıkabileceği için (örn. konvülsiyon, toksik psikoz, senkop, dolaşım yetmezliği, inefropati, poliüri ve guatr) düzenli olarak serum konsantrasyonlarının ölçülmesi gerekir. Lityumun tedavide önemli bir yeri olsa da, bipolar bozukluğu olan hastaların çoğunda lityum tek başına yetersiz bir tedavidir.

En etkin ve güvenilir kombinasyonu antikonvülsanlar ve lityumun birlikte kullanıldığı durumlar, özellikle de lityum valproat ve bazen de lamotrijin kombinasyonları oluşturmaktadır. Son on yıldır GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde yapılan klinik araştırma ve tedavi uygulamalarımız da bu görüşü destekler niteliktedir.

2. KARBAMAZEPİN:

Tolerans gelişebilir (monoterapi ve adjuvan terapi) ve hızlı döngülü hastaların Karbamazepin monoterapisine iyi cevap vermemeleri, ancak lityumla kombine edildiğinde daha iyi cevap alınması (Calabrase JR,1999; Post RM et al,1998; Silverstone T, 1998).

Karbamazepinin yan etkileri, sedasyon, ataksi, kan diskrazisi, gastrointestinal semptomlar ve hastaların %15'inde meydana gelen eritemli döküntüleri kapsar. İlaç etkileşimleri gibi nedenlerle de giderek terk edilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Karbamazepin ve diğer ilaçları etkileşimi.

KARBAMAZEPIN ile Kan Düzeyi Yükselen İlaçlar	**KARBAMAZEPIN ile Kan Düzeyi Azalan İlaçlar**
Alprazolam (?)	Baklofen (?)
Amitriptilin	Simetidin
Bupropion	Floksetin
Klobazam	Fluvoksamin
Klonazepam	İzoniazid
Klozapin	Lamotrijin
Dikumarol (?)	Terfenadin
Doksepin	Valproat
Mianserin	Verapamil
Nimodipin (?)	**KARBAMAZEPIN** (kendi kendine)
Fenitoin	Felbamat
Prednizolon	**Fenobarbital**
Primidon	**Primidon**
Teofilin	Valproat
Tiyotiksen (?)	
Valproat	
Warfarin	

3. VALPROAT:

Akut mani ve akut depresyonun tekrarlayıcılığını önler (disforik mani ve hızlı döngülü mani dahil) (Calabrasse JR, Delucchi GA, 1990).

Karbamazepin ve lityuma cevap vermeyen grupta da yararlı olabilir. Lityumun tersine, valproatın etkinliği çok nadiren ortadan kalkar (Post RM, et al,1998).

Yan etkileri: sedasyon, başağrısı, ataksi ve gastrointestinal rahatsızlıklar, alopesi ve kilo artışı problem olabilir (Silverstone T,Romans S,1996; Calabrasse JR, Delucchi GA, 1990; Emrich HM,1981, BowdenCL et al, 1994).

Bipolar bozukluklarla ilgili mevcut tedaviler hastaların ancak yarısında tam olarak etkili olabilmektedir. Bipolar hastaların tedaviye uyumlarının iyi değildir ve kullanılan ilaçların güvenlik aralıkları dardır ve tehlikeli yan etkilere sahip olabilirler (Silverstone T, Romans S,1996).

3. YENİ NESİL ANTİKONVÜLZANLAR:

LAMOTRİJİN:

Lityum ve Karbamazepine iyi yanıt vermeyen bipolar hastalarda etkili gibi görünmektedir. Çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar lamotrijinin bipolar I depresyonda etkili ve iyi tolere edilebilir olduğunu göstermektedir (Calabrasse JR, et al,1999).

Yan etkiler: hastaların %5-10'unda maküler, papüler ve her 500 hastadan birinde hayatı tehdit edici döküntüler ortaya çıkabilmektedir (örn. Steven Johnson Sendromu, Lyell Sendromu) (Post RM,et al,1998).

TOPİRAMAT:

Valproat ve Karbamazepinin farmakolojik etkilerinin her ikisini de içermektedir ve epizodik psikiyatrik bozuklukların tedavisi açısından bazı yararlı etki mekanizmalarına da sahiptir. Yeni antiepileptikler içinde epilepsi üzerinde de en yüksek etkinliğe sahiptir (Manson AG, et al.1996). Topiramat iyi tolere edilmektedir ve kilo artışına sebep olmaz (Shovron SD,1996).

4. KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ:

Verapamil ve nimodipin akut manide etkili bulunmuştur. Özellikle ultradian döngülü olgularda yararlı bulunmuşlardır (Pazzaglia PJ, et al.1998).

5. TİROİD HORMONLARI:

Bazı gruplar tarafından tiroid hormonlarıyla (tri-iyodotironin veya tiroksinle) adjuvan tedavinin duygudurum dengeleyicilerine yardımcı olarak

kullanılabileceği gösterilmiştir (Post RM,1998; Joffe RT, et al.1993.; Post RM,1998).

6. BENZODİAZEPİNLER:

Potent antikonvülsan benzodiazepinler (örn. klonazepam, lorazepam) akut mani tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların tek başlarına kullanımları sırasında antimanik ve duygudurum düzenleyici etkileri gösterilememiştir, ancak uyku bozuklukları, ajitasyon ve eksitasyon ve ayrıca antipsikotiklere bağlı akatizilerde adjuvan olarak tedaviye eklenmeleri faydalı olmaktadır (Post RM, et al.1998).

7. ANTİDEPRESANLAR:

Bupropion ve trimipramin gibi antidepresanlar daha az manik kaymaya neden olduklarından, tekrarlayıcı depresif epizodları olan bazı bipolar hastalara reçete edilir. Bupropion'un epilepsi eşiğini düşürdüğü unutulmamalıdır.Bununla beraber özellikle diğer antideprsanların, mani ve hızlı döngüye kaydırma riskleri her zaman göz önüne alınarak tedaviye eklenmeleri gerekir (Peet M,1994).

8. TİPİK ANTİPSİKOTİKLER:

Halen akut manide en çok kullanılan tipik antipsikotikler özellikle İM ve depo formlarının olması nedeniyle halen atipiklere göre üstün konumdadırlar. Ancak EPS ve TD yan etkilerinin BİPOLAR grupta daha fazla görülmesi ile bilişsel işlevleri bozması ve depresyojenik etkilerinin olması nedeniyle akut mani dışında kullanımları giderek terk edilmektedir.

9. ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER:

Klozapin'in dopaminden başka serotonin tip 2A (5-HT2A) reseptörlerini de bloke ettiğinin anlaşılmasıyla atipik antipsikotikler çağı başlamıştır.
Atipik Antipsikotikler:
1. **Serotonin - dopamin antogonistleri** (klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin ve ziprasidon v.b),
2. **Diğer atipik nöroleptikler** (amisulpirid, aripiprazol),

9.1. KLOZAPİN:

Akut manide klorpromazinden etkili bulmuşlardır (Barbini B, Scherillo P,

Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E,1997).

Bipolar hastaların sürdürüm tedavisinde ve bipolar mani, depresyon , Karma durum ve hızlı döngülü yararlı bulmuşlardır (Novac A, 1998 ve Soares JC 2000). Bipolar hastalarda yararlı bulunmuştur (Frye MA, et al 1998; Rihmer Z, et al 1997; Sachs GS ve Thase ME, 2000).

Psikotik özellikli duygudurum bozukluklarında ve şizoaffektif bozukluklarda yararlı bulmuşlardır (Ciapparelli A, et al 2000; Mc Elroy SL, et al 1991; Zarate CA Jr, Tohen M, Baldessarini RJ 1995); şiddetli duygudurum bozukluklarında (Frankenburg FR, Zanarini MC 1994); disforik mani ve nonşizofrenerjik hastalarda yararlı bulmuşlardır

(Suppes T, et al 1992); dirençli psikotik mani de yararlı bulunmuştur (Suppes T, et al 1999 ve Green AI, et al 2000). Dirençli bipolar hastalarda yararlı bulmuşlardır. (Mahmood T, Devlin M, Silverstone T 1997) Adolesan bipolar hastalarında faydalı bulmuştur (Masi G, Milone A 1998).

Yanetkileri:
Sedasyon, hipersalivasyon, taşikardi, çok sıktır ve özellikle tedavinin başlangıç döneminde hastaların çoğunda gözlenir (Sachs GS, Thase ME,2000; Bogan AM et al,2000; Keck et al 2000; Novac A 1998).

Agranülositoz idiosenkratik yan etkilerden olup doza bağlı gelişmez. Klozapin, kullanan hastaların yaklaşık %1-2'sinde agranülositoz'a neden olmaktadır (Frye MA et al.1998).

Tardiv diskinezi ihtimali diğer antipsikotiklere göre çok düşüktür. D2 reseptörlerine etkisi düşük olduğundan prolaktin sekresyonunu etkilemez ve galaktoreye neden olmaz. EPS yan etkisi yoktur (Zarate CA Jr 2000).

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ:

Kemik iliği süpresyonuna neden olan ilaçlarla: Karbamazepin, propiltiyourasil, sülfonamidler, kaptopril gibi kullanılmamalıdır.
SSS depresanları, alkol veya trisiklik ilaçlar klozapinle kullanıldığında nöbet, sedasyon ve kardiyak yan etki riskini arttırır.
Buproprionla epilepsi riskini arttırdığı için birlikte kullanılmamalıdır.
Klozapin Karaciğer P450 (CYP 1A2 ve CYP 3A3/4) mikrosomal sistemden metabolize edilir.

CYP 1A2 sisteminden metabolize edilen:
trisiklik antidepresanlar (amitriptilin,klomipramin, imipramin), propranolol, kafein, **teofilin, parasetamol ve R-warfarin'in kan düzeylerini artırır.**
CYP 3A3/4 sisteminden metabolize edilen:
analjezikler, (asetamiofen, kodein, dekstrometorfan),
antiaritmikler,
antikonvulsanlar (Karbamazepin,etosüksimid),
Antidepresanlar (amitriptilin, klomipramin, imipramin, nefazodon, sertralin, O-desmetilvenlafaksin), **antipsikotikler, benzodiazepinler,**

CYP 3A3/4 sisteminden metabolize edilen:
antiöstrojenler (tamoksifen,vb), antihistaminikler (astemizol, loratidin, terfenadin), kalsiyum kanal blokerleri, immünosüpresanlar, lokal anastezikler, makrolid grubu antibiyotikler, stereoidler, sisaprid, dapson, lovastatin, dapson, benzfetamin, valproik asid, ve nefazadon klozapinin plazma seviyesini yükseltebilirler.

Bipolar hastaların sürdürüm tedavisinde yararlı bulunmuştur. Ancak tardiv diskinezi konusu açık değil (Gelenberg AJ, Hopkins HS, 1996).

Benzodiazepinlerle kullanımında ortostatik hipotansiyon ve senkop ihtimali artabilir. Birlikte kullanımla solunum depresyonu yaptıkları hakkında nadir vaka yayınları vardır. Lityumla kullanımda nöbet, konfüzyon ve hareket bozuklukları riski artmaktadır (Lee SH, Yang YY 1999).

Sonuç olarak, ciddi yan etkileri ve ilaç etkileşmeleri nedeniyle, klozapin bipolar bozuklukların tedavisinde rutin kullanılabilecek bir ilaç değildir. Ancak dirençli olgularda ve özellikle psikotik belirtilerle seyreden hastalarda ve şizoaffektif bozukluk tedavisinde ve adjuvan olarak faydalı olmaktadır.

9.2. RİSPERİDON:

Risperidonun akut mani ve disforik mani, semptomlarında etkili olduğu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir(Goodick PJ,1995; Vieta E, et al.1995. Ghaemi SN, Sachs GS,1997).

Tohen ve arkadaşlarının düzenlediği açık, prospektif bir çalışmada, risperidonun psikotik özellikli bipolar maninin akut döneminde etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. (Tohen M, Zarate CA Jr, 1998).

Duygudurum dengeleyicisi tedavisine rağmen tekrarlayan epizodları olan hastalarda duygudurum dengeleyicisi tedavisine ek olarak ortalama 2.75 mg risperidon verilmiş yararlı olduğunu bulunmuştur (Ghaemi SN, Sachs GS,1997).

Bipolar bozukluk tanısıyla ardışık 50 hastaya klozapin (n=5), risperidon (n=25) ya da olanzapin (n=20) verilmiş, üç yeni antipsikotiğin de 4, 8 ve 12. haftalarda CGI skorları üzerinde eşit düzeyde etkili olduğu saptanmıştır. Günlük ortalama risperidon, klozapin, olanzapin dozları sırasıyla 1.7±0.9 mg, 210±119.4 mg ve 11.7±6.2 mg olmuştur (Ghaemi SN, Sachs GS,1997).

Hızlı döngülü bipolar bozukluklar genelde tedaviye dirençlidir. Risperidon (3.2 mg/gün) açık olarak tedavi edilen hızlı döngülü 10 hasta bildirmişlerdir. Hastaların dokuzu aynı zamanda duygudurum dengeleyicisi almışlardır. Risperidon tedavisi ile 10 hastadan sekizinde düzelme saptanmıştır (Vieta E, et al,1998).

Risperidonun akut mani tedavisindeki rolü ile ilgili yeni kanıtlar yer almaktadır. Akut mani tanısı almış olan 45 hastada yapılan çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmada risperidonun (6 mg/gün) etkisi, haloperidol (10 mg/gün) ve lityuma (800-1200 mg/gün) eşit bulunmuştur (Segal, J.1998).

RİSPERİDONUN YAN ETKİLERİ:
-En sık görülen yan etki EPS çıkması olup; daha çok doza bağlıdır.
-Prolaktin salınımını artırabilmektedir.
-Kilo artışına yol açmaktadır.
-Risperidonla NMS olguları tanımlanmıştır (Hasan S, Buckley P 1998).

İlaç Etkileşimleri:
Başlıca CYP 2D6 enzimi üzerinden metabolize olur.
Paroksetin ve fluoksetin'le birlikte kullanıldığında bu ilaçların CYP 2D6 enzimini bloke etmelerinden dolayı risperidon kan düzeyi artar. Yan etkiler şiddetli olur.
Yaşlılarda dozaj %50-66 daha düşük tutulmalıdır.

Duygudurum kayma" (maninin veya hipomaninin ortaya çıkması) lityum dahil pek çok ilaca bağlanabilir. Bununla beraber, hipomaninin tetiklendiğini bildiren anekdotal raporlara rağmen, risperidonla tedavi edilen hastalarda bunun daha sık olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Kontrollü çalışmalar olmadığı sürece risperidonu bu konuda suçlamak haksızlık olur(Schnierow BJ,Graeber D,1996 veKoek RJ, Kessler CC,1996).

9.3. OLANZAPİN:

Olanzapin'in bipolar bozukluklarda adjuvan olarak faydalı olduğu yönünde çok sayıda yayın vardır ve 17 Mayıs 2001 tarihinde Bipolar Bozukluktaki Akut Manik Hecme tedavisinde 2003 yılı sonunda da Bipolar Bozukluk sürdürüm tedavisinde FDA'den onayı almıştır. Türkiye'de de TCSB tarafından hem akut mani ve hem de sürdürüm tedavisinde ruhsatlandırılmıştır.

Yarılanma ömrü 24 saatten fazla (ortalama 31 saattir). CYP 2D6, 1A2, 3A4, 2C19 enzimleri üzerinden metabolize olur. Ancak bu enzimleri çok ile çok zayıf etkiler. Bu yüzden ilaç etkileşimleri düşük olması nedeniyle diğer antipsikotikler, antidepresanlar ve benzodiazepinlerle birlikte kullanılabilir. Serum lityum düzeyini etkilemez.

Karbamazepin ve sigara CYP 2D6, 1A2, 3A4, 2C19 enzimlerini indükledikleri için, birlikte kullanımı olanzapinin metabolizmasını arttırarak olanzapinin kan düzeyini düşürür(Ravindran AV, et al 1997; Weisler RH, et al 1997; Zarate CA Jr, et al 1998;ve Soutullo CA, et al 1999).

BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİNDE OLANZAPİN

Akut Manide Olanzapin:

Bipolar I bozukluk yaşam boyu prevalansı %0.8 ile % 1.6 arasında değişen, kronik epizodik bir hastalıktır. Son birkaç on yıl içerisinde, bipolar bozukluğun manik evresinin farmakolojik tedavisinde büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Akut maninin kısa süreli tedavisinde üç duygudurum dengeleyici ilacın (lityum, valproat ve karbamazepin) ve tipik antipsikotiklerin etkili olduğu kesin olarak bilinmektedir.

Ancak, manik hastaların önemli bir bölümü duygudurum dengeleyici ilaçlara yeterince tek başlarına ya da değişik kombinasyonlar halinde cevap vermemekte veya bu hastalar tedaviyi tolere edememektedirler. Ayrıca duygudurum dengeleyici ilaçların tümünde düzenli monitörizasyon gerekmektedir.

Ayrıca duygudurum dengeleyici ilaçlardan lityum için renal ve tiroid toksisitesinden yukarıda bahsettik. Tipik antipsikotikler için tardif diskinezi ve nöroleptik malign sendromnim riski vardır. Dolayısıyla bipolar hastalığın manik fazı için yeni tıbbi tedavilere gereksinim duyulmaktadır.

2000 yılında yayınlanan Uzman Uzlaşı Kılavuzları Serisinde olanzapin, lityum

ve valproat, bipolar maninin tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Bununla birlikte, hastalar %40'a varan oranlarda bu iki tedaviye yetersiz yanıt vermektedir. Monoterapi başarılı olmadığında kılavuzlar kombine tedavileri önermektedir.

Bazı yazarlar yakın zamanda bipolar mani için bu türden kombine tedavilerin kullanımını gözden geçirdiler ve lityum ve valproat kombinasyonunun idame tedavisinde diğer kombine tedavilere oranla daha iyi tolere edildiği ve daha etkili olduğu sonucuna vardılar.

Valproat veya lityumun tek başına kullanılmasıyla karşılaştırıldığında, tedaviye olanzapinin eklemnesi manik ve karma bipolar hastalannın tedavisinde daha üstün bir etkinlik elde edilmesini sağladı (Tohen M, et al 2002).

Tohen ve ark.nın (1999) akut mani tedavisinde olanzapin ve plaseboyu etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırmak amacıyla üç hafta süreli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu çalışma. İki-dört günlük tarama döneminin ardından, uygun hastalar olanzapin (n=70) ya da plasebo (n=69) kullanacak şekilde randomize edilmiştir. Çift kör tedaviye günde bir kez 10 mg olanzapin ya da plasebo ile başlanmıştır. Tedavinin ilk gününden sonra, klinik endikasyona göre doz artırımına ya da indirimine izin verilmiştir; doz artırımları birer kapsül ile gerçekleştirilmiş ve hastaların kullandıkları kapsüllerin sayısı 1-4 kapsül aralığı içerisinde kalmıştır. Protokoldeki birincil etkinlik ölçütü, Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) toplam skorunda başlangıçtan son-noktaya kadar gerçekleşen değişimdir. YMDÖ'nde en az %50 azalma kaydedilen hastalarda, klinik yanıt alındığı düşünülmüştür. Olanzapin grubundaki YMDÖ toplam skorundaki ortalama iyileşmenin, plasebo grubundaki iyileşme karşısında anlamlı bir üstünlük taşıdığı saptanmıştır. Klinik yanıt kriterlere dayanılarak, tedaviye yanıt oranının olanzapin grubunda (%48.6), plasebo grubuna göre (%24.2) anlamlı bir üstünlük taşıdığı gözlenmiştir. Olanzapin grubunda somnolans, başdönmesi, ağız kuruluğu, ve kilo alımı belirgin derecede daha sık görülmüştür. Olanzapin tedavisi gören hastalar ile plasebo tedavisi gören hastalar arasında, parkinsonizm, akatizi ve diskirezi açısından istatistiksel farklılık belirlemnemiştir. Olanzapin grubunda tedaviyi advers etkiler nedeniyle terkeden hasta kaydedilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, olanzapinin akut mani semptomlarını tedavi etmek açısından plasebo karşısında anlamlı bir üstünlük taşıdığını ortaya koymaktadır (Tohen M, et al. 1999).

Disforik Manide Olanzapin Kullanımı:

Hem manik hem de depresif semptomlar bir arada bulunduğu disforik ya da

mikst= karma mani Kraepelin tarafından kendi kitabı olan Manik-Depresif Psikoz ve Paranoya'da tanımlanmıştır (Kraepelin, 1920). Fransa'da Akiskal tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada manili örneklerin %37'si McElroy kriterleri kullanıldığında disforik mani olarak tanı konmuştur (Akiskal et al., 1998). Gonzalez-Pinto B. ve arkadaşlarının (2001) bir çalışmasında hastaların %51.2'sinin (n=44) disforik mani için McElroy kriterlerine uygun olduğu bulunmuştur. Söz konusu disforik hastaların 14'ü duygudurum stabilize edicilerle beraber olanzapin ile tedavi edildi. Tüm hastaların manik semptomlarında iyileşme oldu ancak olanzapin ile tedavi edilen hastalarda depresif semptomlar açısından diğer antipsikotiklerle tedavi edilen hastalardan daha fazla iyileşme vardı (A. Gonzalez-Pinto B. et.al. 2001).

Bu manik hasta popülasyonunda disforik semptomlar sıktır. Duygudurum dengeleyicilerle birarada olanzapin söz konusu hastalarda etkili olabilir.

Karma mani durumları mani ve depresyon için kullanılan geleneksel farmakoterapiye iyi yanıt veriyor gibi görünmemektedir. Karma durumlar lityum tuzlarından ziyade antikonvülzanlara daha iyi yanıt verme eğilimindedir. Disforik hastalarda aynı zamanda saf manik hastalardan anlamlı olarak daha uzun hastanede kalma süresi de vardır (Keller et al., 1986; Devenand et al., 2000). Disforik hastalarda iyileşme zamanının uzun olması sadece uygun tedavinin bulunmasıyla değil aynı zamanda da hastalığın fizyopatolojisiyle de ilişkilidir. İyileşmeye kadar geçen uzun süre bipolar bozuklukta daha kötü sonucu da beraberinde getirmektedir (Keck et al., 1998).

Tohen ve ark. (2003)nın bir çalışmasında olanzapin ve divalproeks sodyum akut mani tedavisinde etkilidir. Her iki ilacın etkinlikleri iki-plasebo-kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Şimdiye kadar, hiçbir kontrollü veri olanzapin ile divalproeks'i karşılaştırmamıştır. Bu çalışma, bu iki ilacın akut mani tedavisindeki mizaç dengeleyici özellikleriyle birlikte karşılaştırmalı etkinlik ve güvenliliğini araştırmaktadır.Üç-haftalık, randomize, çift-kör bir çalışma, Bipolar I Bozukluğun akut manik ya da karışık ataklarının tedavisinde esnek-dozlu olanzapin'i (5-20 mg/gün) divalproeks (500-2500 mg/gün) ile karşılaştırmıştır. Primer etkinlik belirleyicisi 11-maddelik YMDÖ idi. Çok sayıda güvenlilik ölçütü kullanıldı. Başlangıçta, hastalar hastanede yatan akut hastalardı (YMDÖ ≥20). Çalışmanın örüntüsü, çift-körlük şartları korunurken, valproat'ın serum düzeylerinin ölçümüne ve doz ayarlamasına olanak veriyordu.

Sonuçta, divalproeks alanlarla karşılaştırıldığında (n=123; başlangıç: 27.9;

p=0.028) olanzapin-ile-tedavi edilen hastalar için ortalama YMDÖ düzelmesi –13.4'dü (n=125; başlangıç: 27.4). Olanzapin ile tedavi edilen hastaların %54.4'ü divalproeks-ile-tedavi edilen hastaların %42.3'ü YMDÖ skorlarında %50'lik bir azalma yaşamışlardır (p=0.058); olanzapin-ile-tedavi edilen hastaların %47.2'sinin son noktadaki YMDÖ'leri ≤12 iken, bu oran divalproeks-ile-tedavi edilenlerde %34.1'di (p=0.039). Olanzapin ile daha fazla (p<0.05) meydana gelen en sık tedavi-kaynaklı yan etkiler ağız kuruluğu, iştah artışı ve uyku haliydi; divalproat ile daha sık (p<0.05) meydana gelen tedavi-kaynaklı yan etki ise bulantıydı.

Sonuç olarak, bipolar I bozukluğun akut manik ya da karma mani atağını yaşamakta olan hastalar divalproeks'e göre olanzapin ile daha üstün bir klinik cevap göstermişlerdir.

Tedaviye dirençli bipolar hastalarda olanzapin'in tedaviye eklenmesiyle direncin ortadan kalktığını daha hızlı etki ortaya çıktığını bildirilmiştir (McElroy SL, et al 1998).

-Hastaların %40.5'i, vücut kilolarının %7 veya fazlasını almışlardır.
-Olanzapin bazı hastalarda serum prolaktin seviyesinde yükselmeye neden olabilir.
-Karaciğer serum transaminazlarda geçici yükselme olanzapinle tedavi olan hastaların (n=2075) %9.4'ünde gözlenmiştir (Ketter TA, et al 1998).

9.4. KETİAPİN:

Kimyasal yapısı klozapin ve olanzapine benzemektedir.

Yarı ömrü yaklaşık 7 saattir. Fakat reseptör etkileri en az 12 saat sürer ve bu yüzden günde 2 kere verilebilir (Zarate CA Jr, et al 2000).
Akut şizofrenik, şizoaffektif bozukluk, sekonder psikozlar ve diğer psikotik bozukluklar da etkili ve emniyetli olduğu değerlendirilmiştir.

Fenitoin ketiapin kleransını beş kat yükseltir ve thioridazin ketiapin kleransını %60 artırır. Ketiapin, fenitoin ve /veya thioridazin ile birlikte alındığında ketiapin'in kan düzeyi ve dolayısıyla klinik etkinliği çok düşer.

KETİAPİNİN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:

Karaciğerde CYP 3A4 major metabolik yoludur. Ayrıca 2D6 üzerinden de bir

miktar metabolize olur.

Ayrıca CYP 1A2,3C9,2C19 enzimlerinden de metabolize olur.
Ancak, alkol, lityum, benzodiazepinler, risperidon, haloperidol, cimetidin, fluoksetin ve imipraminle etkileşmez.

Ketiapin'in en sık yan etkileri somnolans, postural hipotansiyon, başdönmesi olmasına karşılık, iyi bir doz ayarlaması ile bu yan etkiler asgariye indirilebilmektedir. Prolaktin ve transaminazlarında geçici yükselme görülebilir.

Tablo 2: Bipolar Bozukluk Tedavisinde Kullanılan Antipsilkotiklerin İlaç Etkileşmeleri

CYP	AMİ	KLOZAPIN	RISPERDN	OLZPN	KETIAPIN	ZIPRASDN	HALOPERİDOL
1A2	-	+++	-	+	-	-	+
3A4	-	+	-	-	_	+	+
2D6	-	++	+	+	+	+	+++
Etkileştiği İlaçlar	-	HALOPRDL OLZPN RİSPERDN ZOTEPİN (nöbet) FLUOKSTN PAROKSTN, FLUVOXMN VENLAFKSN TSA'lar MOKLOBEMD BZs VALP (hept) Lİ SIPROFLXSN (nöbet) MAKROLİDL KETAKANZL, PROTEAZ İNH GREYFRUT, SİGARA↓	KLOZAPİN ZOTEPİN (nöbet) FLUOKSTN PAROKSTN TSA'lar VENLFKSN	HALPRDL KLOZPN FLUOKSTN PAROKSTN FLVXMN İMİPR SIPROFL (nöbet) SİGARA↓ OMEPRZL↓	TİYORİDAZİN↓ FLVXMN TSA'lar NEFAZDON FLUOKSTN PAROKSTN BZs VARFARİN SIPROFL (nöbet) GREYFRUT,	PİMOZİD (QT) TİYORİDAZİN (QT) FLVXMN NEFAZDON MAKROLİDLER SIPROFL (nöbet) MAKROLİDL KETAKANZL, PROTEAZ İNH GREYFRUT	KLOZPN, OLANZAPIN ZOTEPİN (nöbet) FLUOKSTN PAROKSTN, FLUVOXMN VENLAFKSN TSA'lar MOKLOBEMD NEFAZDON Lİ BUSPIRON SIPROFLXSN (nöbet) MAKROLİDL KETAKANZL, PROTEAZ İNH, GREYFRUT, SİGARA ↓

BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİNDE KETİAPİN

Altamura ve ark.'nın 200'te yaptıkları bir çalışmada, ketiapinin ve klasik duygudurum dengeleyicilerinin, bipolar bozukluğun idame tedavisinde karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Yeni antipsikotiklerin, bipolar bozukluğun kısa ve orta dönemdeki tedavisinde

etkili olduğunu gösteren kanıtlar ele geçmektedir (McElroy ve Keck, 2000). Ancak kilo artışı ve prolaktin düzeylerinin yükselmesi gibi yan etkiler, bu bileşiklerin, duygudurum bozukluklarının uzun süreli idame tedavisinde kullanılmasını sınırlayan bir faktör olarak gözükmektedir.

Ketiapin, serotonin reseptörleriyle (5HT2) dopamin reseptörleri (D2) üzerinde etkili olan, ayrıca histamin reseptörleri ve alfa-adrenoseptörler üzerinde hatırı sayılır aktiviteye sahip bulunan yeni bir antipsikotiktir. Genellikle iyi tolere edilen bu antipsikotik, hastaların vücut ağırlığı ve prolaktin düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir ve ekstrapiramidal yan etkilere yol açmaz (Hammer ve Goldstein, 2001).

Ketiapinin bipolar bozukluk tedavisinde ne derece etkili olduğundan söz eden yayınlar, bugüne kadar yalnızca vaka raporlarıyla sınırlı kalmıştır (Ghaemi ve Katzow, 1999; Dunayevich ve Strakowski, 2000; Altamura ve arkadaşları, 2001). Hem duygudurum dengeleyicilerine, hem de antipsikotik ilaçlara ihtiyaç duyan, 10'unda bipolar bozukluk ve 7'sinde şizoaffektif bozukluk bulunan, toplam 17 vakalık bir seri yayınlanmıştır. Bu vakalarda duygudurum dengeleyicilerine ortalama günde 155 mg ketiapin ilave edilmesi, 11 haftalık tedavi sonunda BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Woerner ve arkadaşları, 1988), YMDÖ (Young ve arkadaşları, 1978) ve HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) (Hamilton 1980) değerlendirmelerinde anlamlı düzelmeler elde edilmesiyle sonuçlanmıştır.

Altamura ve ark.nın 2003'te yaptıkları çalışma poliklinik düzeyinde tedavi gören, ardı ardına 18 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bütün hastalar, DSM-IV kriterlerine göre teşhis değerlendirilmesi yapılmak üzere, gereken eğitimi görmüş psikiyatristlerle görüştü. DSM-IV kriterlerine göre beraberinde Eksen I teşhisleriyle birlikte veya yalnız başına bipolar bozukluk teşhis edilmiş olması; çalışma başlangıcında, önceden geçirilmiş bir duygudurum atağının kısmen veya tam olarak remisyona girmiş bulunması; gerekli bilgileri alan hastaların yazılı onay vermesi; bu çalışmanın amacına uygun olarak, önceden belirlenen kabul kriterleriydi.

Kısmi veya tam remisyona girmemiş, majör duygudurum atağının varlığı; çalışma başladığı sıralarda, önceden (en az 2 haftadır) stabilize edilmiş (günde 5 mg diazepam eşdeğerini geçmeyen) dozlarda benzodiazepinler dışında, herhangi bir psikotrop ilacın kullanılmakta olması; gebelik veya laktasyon; ketiapinin veya herhangi bir duygudurum dengeleyicisinin kullanılmasını sakıncalı kılan, ciddi bir tıbbi sorun mevcut olması, çalışmaya kabul edilmeme

kriterleriydi. Hastaların hepsinin önceki aylar içerisinde majör bir duygudurum atağı geçirmiş ve antidepresanlarla ya da antimanik ilaçlarla (antipsikotikler dahil) tedavi görmüş, ancak hiçbir duygudurum dengeleyicisi kullanmamış olması gerekmekteydi.

Altamura ve ark.nın 2001'te yaptıkları akut manide ketiapinin etkililiği çalışmasına katılan hastaların, ortalama günlük ketiapin dozu, 157.7±257.6 miligramdı. Duygudurum dengeleyicisi kullanmak üzere ayrılan hastaların 9'u valproat (çalışma sonundaki ortalama günlük doz 492.6±247.0 mg), 4'ü lityum (çalışma sonundaki ortalama günlük doz 675.0±150.0 mg) ve 1'i gabapentin (çalışma sonundaki günlük doz 300 mg) ile tedavi edildi. Çalışma tamamlandığında, plazmadaki ortalama valproat ve lityum düzeyleri, sırasıyla 62.3±14.5 μg/ml ve 0.7±0.3 mEq/L olarak hesaplandı. Bütün tedaviler iyi tolere edildi ve hiçbir hasta rahatsız edici advers olaylar bildirmedi ya da yan etkiler veya hasta uyumunun olmaması nedeniyle çalışmayı yarıda bırakmadı. Çalışma sonundaki ortalama (SD) vücut ağırlığı artışları, ketiapin kullanan hastalarda 1.08±1.26; diğer duygudurum stabilizörleriyle tedavi edilen hastalarda 1.79±1.31 kilogramdı ($t = -1.432$, $P > 0.1$). Sedasyon ve konstipasyon (ketiapin kullanan 2 hastada) ve kilo artışı (lityum grubundaki 2 hastada 12 ay boyunca en az 4 kg), çalışma sırasında kaydedilen yan etkilerdi.

Altamura ve ark.'nın 2003'te yaptıkları ketiapinin bipolar bozukluğun sürüdürm tedavisinde etkililiği çalışmasına, esnek dozlarda ketiapin ya da klasik duygudurum dengeleyicisi kullanmak üzere rastgele ayrıldı. Değerlendirmeler, başlangıçta ve bunu takiben de çalışma boyunca her 12 ayda bir, eğitim görmüş olan ve hangi hastanın hangi tedavi grubunda olmayan psikiyatristler tarafından yapıldı. Başlangıçta, başlıca klinik parametreler (hastanın yaşı, bipolar bozukluk başladığı zamanki yaşı, DSM-IV Eksen I teşhisleri, birinci dereceden akrabalardaki duygudurum bozukluklarıyla ilgili soygeçmiş, çalışma öncesindeki 6 ay içerisinde gerçekleşen duygudurum ataklarının sayısı ve nispi süresi) hakkında bilgi edinildi. Klinik değerlendirmelerde BPRS, CGI (Clinical Global Impression) ölçeği (Guy 1976). YMDÖ ve 21-maddelik HAM-D kullanıldı. Ayrıca her vizitte, yan etkiler sistematik olarak kaydedildi.

İzleme süresinin sınırlı, hasta sayısının az olması göz önünde tutulduğunda bu verilerden; ketiapinin bipolar bozukluk vakalarında majör duygudurum ataklarının tekrarlaması karşısındaki koruyucu etkileriyle ilgili kesin bir sonuca varmak olanaksızdır. Ayrıca değerlendirmelerin her 2 ayda bir yapılmış olması; saptanan atak sayısının aslında olduğundan daha düşük bulunmasıyla sonuçlanmış ya da değerlendirmeler arasında kalan dönemlerde, çok daha

şiddetli duygudurum atakları gelişmiş olabilir. Ancak çalışma popülasyonumun katılan hasta sayısının azlığı herhangi bir istatistik karşılaştırma yapmaya olanak vermemiş olmasına rağmen, çalışma sırasında gelişen duygudurum atağı sürelerinin, her 2 tedavi grubunda da, duygudurum dengeleyicilerinin kullanılmaya başlamasından önceki 6 ay içerisinde gelişen benzer ataklardan daha kısa sürdüğünü gözlenmiştir. Bu gözlem, ketiapinin ve klasik duygudurum dengeleyicilerinin, bipolar bozukluğun tekrarlamasının önlenmesinde benzer profilaktik etkiye sahip olduğu izlenimini vermektedir.

Sonuç olarak, ketiapin bipolar bozukluk tedavisinde iyi bir tolerabilite profiline sahip, alternatif bir duygudurum dengeleyicisi olduğunu düşündürmektedir.

Bulguların kesinlik kazanabilmesi için, daha fazla sayıda hastanın katılarak daha uzun süre izleneceği, kontrol gruplarına yer veren araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Seçilmiş Kaynaklar:

1. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T et al. Olanzapin Valproat Lityum Mani Arch Gen Psychiatry. 2002;59:62-69
2. Tohen M,Sanger TM, Mc Elro SL et al., Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Acute Mania, Am J Psychiatry 1999; 156:702-709
3. Gonzalez-Pinto B. Lalaguna, F. Mosquera, J.L. et.al. Use of olanzapine in dysphoric mania Journal of Affective Disorders 66 (2001) 247-253
4. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E, Baker RW. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am J Psychiatry. 2003 Jul;160(7):1263-71
5. Altamura, A.C., Madaro, D., Salvadori, D., 2001. Quetiapine in acute mania: a case report with 6-month follow-up. Int. J. Psych Clin.Pract. 5, 283-285.
6. Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, Santini A, Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. J Affect Disord. 2003 Sep;76(1-3):267-71.
7. Dunayevich, E., Strakowski, S.M., 2000. Quetiapine in treatmentresistantmania: a case report. Am J. Psychatry 157 (8), 1341.
8. Ghaemi, S.N., Katzow, J.J., 1999. The use of quietapine for treatmentresistant bipolar disorder: a case series. Ann. Clin. Psychiatry 11 (3),137-140.
9. Hamilton, M., 1980. Rating depressive patients. J. Clin. Psychiatry 41(12), 21-24.
10. McElroy, S.L., Keck, P.E., 2000. Pharmacologic agents for the treatmentof acute bipolar mania. Biol. Psychiatry 48 (6), 539-557.
11. Woerner, M.G., Mannuzza, S., Kane, J.M., 1988. Anchoring the BPRS:an aid to improved reliability. Psychophar. Bull. 24 (1), 112-117.
12. Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br. J. Psychiatry 133, 429-435.

DİRENÇLİ BİPOLAR OLGULARIN ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERLE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ, İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE POLİFARMASİ SORUNU

KONUNUN ÖNEMİ:

Bipolar bozukluk prevalansı en az: %1 bazı araştırmacılara göre %5-7'dir (Marc L. Bourgeois,1999). Buna göre Türkiye'de en az 650.000 bipolar hastası var olmalıdır. Bipolar bozukluğu olan kişilerin %25-50'si intihar girişiminde bulunmakta ve %10-15'i intihar sonucu ölmektedir (Goodwin FK et al,1990). Tüm grupta intihar düşüncelerinin oranı %77 olarak saptanmıştır (Roye-Byrne P,et al.1985). Duygudurum epizodlarının sayısı arttıkça intihar riski de artmaktadır (Post RM et al.1992,1996).A.B.D.'de klasik bipolar bozukluğu olan hastaların ilk tanısal semptomları göstermesiyle ilk tedavi olmaları arasında geçen süre ortalama 10 yıldır (Post RM,1999; Suppes T. et al,1999; Lish JD,et al, 1994). A.B.D.'de yapılan toplum taramaları Bipolar I bozuklukların %40-60'ının tedavi edilmediğini göstermiştir (Kessler RC,1997; Reiger DA et al,1993; Post RM,1999).

Hastalığın tekrarlayıcı doğası ve detoriasyon yapıcı özelliği nedeniyle hastalığın akut dönemlerinin tedavisinin yanında profilaktik tedavisi de önemlidir. Hastalığın yetersiz tedavi edildiği veya tedavi edilmediği dönemlerde epizod intervalleri arasında giderek kısalma eğilimi bulunmaktadır (Goodwin FK,Jamison KR,1990; Post RM,1999).

Son verilere göre: sosyal, davranışsal ve travmatik deneyimler gen ekspresyonunu değiştirmektedir (Post RM,1992; Post RM,Weiss SRB,1992; Post RM,Weiss SRB,199).

Bu görüşe göre, manik ve depresif epizodların tekrarlaması, beyin biyokimyasını değiştirebilir ve bu da kişiyi çevresel stresörlere ve tetikleyicilere hassas hale getirebilir. Sonuç olarak epizodlar, psikososyal bir kolaylaştırcı olmaksızın otomatisite kazanabilir. Post RM,1999

İlaç tedavisi, hem epizodların kendisini, hem de gen aktivasyonuyla oluşan biyokimyasal değişiklikleri azaltarak daha sonraki epizodların oluşma riskini düşürür. Buradan profilaktik ilaç tedavisinin mümkün olduğu kadar hızlı şekilde başlatılması (hastalığı erken dönemde yakalamak) gerektiği sonucu çıkmaktadır (Post RM,199).

Bipolar I bozukluğu olan hastalar psikiyatri servislerine genellikle manik atak veya intihar girişimiyle yatırılırlar. Bazıları yanlışlıkla şizofreni, şizoafektif bozukluk gibi tanılar alır ve dolayısıyla antipsikotiklerle tedavi edilirler (Kessler RC,1997; Reiger DA et al,1993; Post RM,1999).

Bipolar II bozukluklu hastaları ise genellikle psikiyatri dışı servislerde, psikiyatri-dışı hekimler tarafından tipik klinik belirtisi primer depresif semptomlar olduğundan, pek çok tip II vakası atlanır (Post RM,199).

BİPOLAR Bozuklukta Tedaviye Direnç Nedenleri:

1) DR.LA İLGİLİ:
   a) Yanlış tanı:
      i) UP, BP, Sch, vb. karıştırma,
      ii) Uygun DDD vermeme: Ailesel öykü, hızlı döngü, karma v.b.
   b) Gereksiz antidepresan kullanımı (maniye kayma),
   c) Koruyucu tedaviye zamanında başlanmaması:
      i) Aile öyküsü (+) / Şiddetli epizodlarda
      ii) ilk epizodda takibe al,
      iii) 2. epizodda ise ve idameyi düşün,
      iv) 3. hecmede MUTLAKA İDAME TEDAVİYE geçilmeli.
2) HASTA İLE İLGİLİ:
   a) Erken başlangıç ve şiddetli ataklar,
   b) Komplians sorunları
   c) Tiroid v.b. endokrin bzkl.
   d) Komorbid hastalıklar
   e) Madde bağımlılıkları
3) DİĞER:
   a) Psikososyal nedenler v.b.

Bipolar Bozuklukların Tedavisinde Prensipler:

1. Çifte Tedavi:Akut ve koruyucu
2. Mani: Önce tedavi et, sonra kimyasallarıyla ilgilen,
3. Valproat ve lityumu yükle; lamotrijini yavaş yükselt
4. Antipsikotiklerin üstüne 2. DDD kullan
5. Benzodiazepinleri antipsikotiklerin yerine kullan
6. Kombinasyon tedavisi yan etkileri azaltır
7. Hastalık kartı tut ve hasta ailesini eğit
8. Komplіansı ve intihar riskini takip et
9. Erken uyarı sistemleri geliştir
10. Düzenli izle, telefonu kullan

11. Alkol ve madde kullanmaya karşı koru
12. Psikoterapi ve ilaç tedavisini birlikte uygula
13. Lityumu yavaş yavaş azalt
14. Lityumun kesilmesini takiben ilk 5 ayda %50 relaps olur!
15. Eğer faydalıysa konservatif tedavi et
16. Radikal tedavi sadece yetersiz yanıtta yapılmalıdır
17. KORUYUCU İLAÇ ŞEÇİMİ
18. İlk seçim DDD, sonra diğerleri,
19. BİPOLAR I, BİPOLAR II ye göre,
20. Belirtilerin şiddetine göre,
21. Psikotik semptomlara göre,
22. Hızlı döngülü, olup olmamaya göre,
23. Uzun dönemde hastanın tolerabilitesini düşün,
24. Aile öyküsü varsa erken proflaksiye başla.
25. Hasta tercihine de önem ver.

- **Nisan 2002 APA BİPOLAR Bozukluklar Pratik Klavuzu Tedavi Önerileri**

İlaç tedavileri Roma rakamları ile üç tedavi kategorisine ayrılmıştır:

I) Önemli derecede klinik güvenirliktekiler,
II) Orta derecede klinik güvenirliktekiler,
III) Kişisel tecrübelere ve olgu bildirimlere dayananlar.

I-Akut karma veya manik epizodlar:

Ciddi manik veya karma epizodlar:

Lityum / valproat + antipsikotik
Atipik antipsikotikler tipik antipsikotiklere tercih edilmeli

- Daha hafif hastalarda: lityum, valproat veya olanzapin gibi antipsikotiklerin monoterapisi
-

II-Sürdürüm Tedavisi:

- Valproat, lityum veya remisyonu sağlamakta kullanılan diğer ilaçlar

Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (Revision). Am J Psychiatry. 2002;159(Suppl4):1-50.

Nisan 2002 APA BİPOLAR Bozukluklar Pratik Klavuzu Tedavi Önerileri (APA 2002 Practice Guideline for Bipolar Disorder):

APA Tedavi Klavuzu:
BP Bozukluk Tedavisi

İlk seçenek önerileri: akut evre			
Mani			
Şiddetli	Daha az şiddetli	Karma	Hızlı dögülü
Li + antipsikotik veya VAL + antipsikotik	VAL veya Li	VAL	VAL + Li

• İlk seçenek önerileri klinik duruma göre

Am J Psychiatry. 2002

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) BİPOLAR Bozuklukların Biyolojik Tedavi Klavuzları-III) 2004 PORT (*Patient Outcome Research Team*) Önerileri (Leihman ve Steinwatch)

A Düzeyi:
İyi araştırma temelli kanıtlar.
RCT-çift kör (RDB)>3; bu çalışmalardan >1 plasebo kontrollu.

B Düzeyi:
Yeterli araştırma temelli kanıtlar.
RCT -çift kör (RDB) >2;bu çalışmalardan >1 plasebo kontrollu ve /veya >50 olguluk>1prospektif naturalistik çalışma.

C Düzeyi:
RCT -çift kör (RDB) >1;bu çalışmalardan >1 plasebo kontrollu ve 1 prospektif açık etiketli (POL) naturalistik çalışma veya >10 olguluk>2 prospektif naturalistik çalışma.

D Düzeyi:
>10 olguluk prospektif olgu çalışması.

Veya geniş retospektif kart analizi çalışması + uzman görüşü desteği.
En az 12-18 ay süreli çalışmalar değerlendirmeye alınmıştır.

Biyolojik Psikiyatri Dernekleri Dünya Federasyonu (World Federation of Societies of Biological Psychiatry **=WFSBP) 2003 Klavuzu:**

I-Akut bipolar mani, hafif-orta

- İlk seçenek:
    1. Lityum
    2. Valproat
    3. Atipik antipsikotik (en iyi veri: olanzapin veya risperidon)
    4. Karbamazepin (sınırlı veri)
- İkinci seçenek:
    5. DDD'yi 2. DDD ile veya atipik antipsikotik kombine et veya DDD'yi değiştir
- Gerektiğinde benzodiyazepin ve/veya düşük potensli/atipik antipsikotikle ek tedavi

II- Akut bipolar mani, şiddetli:

- İlk seçenek:
    1. Lityum
    2. Valproat
    3. Karbamazepin (sınırlı veri)
- İkinci Seçenek:
    -İki DDD'nin kombinasyonu (tercihen antikonvülzan + lityum)
- Üçüncü seçenek:
    -EKT
    -Gerektiğinde benzodiyazepin ve/veya düşük potensli/atipik antipsikotikle (enjektabl) ek tedavi (Grunze H, Kasper S, Goodwin G et al. World J Biol Psychiatry 2003;4:5-13).

Tablo 1: Biyolojik Psikiyatri Dernekleri Dünya Federasyonu (World Federation of Societies of Biological Psychiatry =WFSBP),Bölüm III, Haziran 2004 Bipolar Bozukluk Sürdürüm Tedavisi Klavuzu:

Bipolar I Hızlı Döngülü (-)	Bipolar I Hızlı Döngülü (+)	Bipolar II Hızlı Döngülü (-)	Bipolar II Hızlı Döngülü (+)	Şizoafektif
Li (A)	Li + CBZ/VLP (C)	Li (C)	LTRG (C)	Li (C) Şizo >ise=> Atipik AP (C)
Mani => Atipik AP OLZ (A) Depresyon => LTRG (A)	Mani => Li (C),OLZ (D) Depresyon => LTRG (D)	CBZ (D)	VLP (D)	CBZ (C)
VLP (B)	CBZ (D) KLZ (D)	LTRG (-),VLP (-) Depresyon=> Modern AD	CBZ (-) Li (-)	VLP (D) Atipik AP (-)
CBZ (B) Şiddetli Mani => CLZ; RİSP(D) Şiddetli Depr => Modern AD + DDD (D), İdame EKT	Nimodipin (B)	Atipik AP (-), İdame EKT (-)	Nimodipin (-) Atipik AP (-)	Tipik AP (-), İdame EKT (-) World J Biol Psychiatry uly 2004 5:120-135

Biyolojik Psikiyatri Dernekleri Dünya Federasyonu (World Federation of Societies of Biological Psychiatry **=WFSBP),Bölüm III, Haziran 2004 Bipolar Bozukluk Sürdürüm Tedavisi Klavuzu:**

- ***A. Hipomani / mani***
  1. Lityum veya klonazepam / lorazepam (Uyku Bzkl)
  2. Psikotik bel.=> AP. Atipik antipsikotik (OLZ ,v.b.)
- ***B. Depresyon tedavisi*** (tiroidi kontrol et)
  1. Tek depresif hecme
    - a. Bupropion
    - b. SSRI
    - c. Venlafaxin
    - +
      - i. Potensizasyon için T3/ Li
      - ii. Başka gruptan AD veya MAOI

  2. Rekkürent depresyon
    - d. 2.DDD ekle (Li veya LTRG) sonra a, b, c

      +

      i. Potensizasyon için T3/ Li

      ii. Başka gruptan AD veya MAOI

3. Rekkürent psikotik

- e. EKT
- f. Atipik AP (SDA)
- g. Klonazepam veya lorazepam.

C. Döngülü

1. Hızlı Döngülü
   a. Hafif hipomani_ yukarıdaki antidepresanlar
   - b. Bipolar I veya II – 2. DDD ekle
2. Ultrarahızlı/ultradian
   c. DDD (Li/CBZ) Ekle
   d. DDD (Li/CBZ) Ekle(Li/CBZ) + T3
   e. Kalsiyum Kanal Blokeri (nimodipin /isradipin)
   f. lamotrigine
   g. Yüksek doz tiroid hormonu
   h. SDA
      • Olanzapin
      • Risperidon
      • Klozapin
   ı. Trimipramin
   i. Klonazepam / lorazepam
   j. Tipik AP
   k. EKT

D. İnatçı Olgular

- 1. En üst doz
- 2. Hakim belirtiye göre ogmentasyon
- 3. Etki mekanizması farklı gruptan seç

Tablo 2: Duygudurum Dengeleyicilerinin (Lityum, antikonvulsanlar,Kalsiyum Kanal Blokerleri,Yeni Antipsikotikler ve Omega-3 Yağ Asitlerinin) Birbirlerine Olan Üstünlükleri.

Avantaj	Li+	VPA	CBZ	LTG	OLZ	OXC	O-3	VER	CLZ	Diger Atipik APler
Deneyim	++	++	++	++	++			+	+	
Yan etki az ve kisa süreli						+	+			
Uzun dönem de riskler daha az	+	+	+	++		++	+++	++		
Kilo sorunu yok			+	+		+	+	+		ariprazol, ziprasidon
Ucuz	++	++	++				++	++		
Hızlı antimanik	+	++			++					Ketiapin, risperidon, amisulpirid
İdame iyi	+	+		+	+		+			
Gebelikte emniyet				?			?	?		
Emzirmede emniyet							+++			

BİPOLAR BOZUKLUKTA PSİKOTİK BELİRTİLER:

1) Prevalans:
   a) Klinisyen değerlendirmesinde hastaların %55'inde en az bir psikotik semptom
   b) Hastaların kendi bildirimleriyle %90'nında en az 1 psikotik semptom
2) Manide depresyona göre daha sık
3) Yineleme oranları 2-3 kat yüksek

Tablo 3: Yeni Antipsikotiklerin (Amisulpirid ve SDA'ların) Yan Etkileri:

	Sedasyon	EPS	Ortostatik HT	Kilo artışı	PRL artışı	Salivasyon artışı	Transami-nazlarda artış	Hematoljik	EKG'de QTc uzaması
Klozapin	++++	-	+++++	+++++	-	++++	+	++++	+
Amisulprid	+	+++	+	++	+++	+	-	+	++
Risperidon	+	+++	++	++	+++	+	-+	+	+
Olanzapin	+++	++	+	++++	++	++	++	++	+
Ketiapin	+++	+	+++	++	+	+	+	+	+
Ziprasidon	+++	++	+	+	++	+	+	+	+++

BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİNDE, ABD - AVRUPA TARZLARI: BENZERLİKLER, FARKLILIKLAR:

ABD'de BP bozukluk tedavisinde kullanılan DD'lerinin reçelendirme oranları (2001)

• Divalproat	% 33.4
• Olanzapin	% 16.1
• Risperidon	% 11.3
• Gabapentin	% 11.1
• Lithium	% 8.8
• Ketiapin	% 8.5
• Lamotrijin	% 3.6
• Topiramat	% 3.6
• Karbamazepin	% 3.6

ABD'de Psikiyatrların BP Tedavisinde tercihleri: (2001)

- Manik epizodda ilk tercih:
  - VALP veya VAL kombinasyonu: 66%
  - Olanzapin veya olanzapin kombinasyonu: 32%
- İlk tercih ilaç sınıfına göre:
  - Antikonvulsan: 60.5%⇒Depakote 88.7%
  - Antipsychotik: 25.9%
  - Lithium: 12.9%

Klinik Uygulama - Avrupa Evre 1: Acil Tedavi

- Psikotik mani
  - Konvensiyonel (haloperidol) veya atipik antipsikotik (AAP)
- Şiddetli ajite mani
  - Konvensiyonel antipsikotik i.m.
  - (+ benzodiazepinler)
- Öforik mani
  - AAP veya Li
- Karma veya disforik mani
  - AAP
- Orta şiddette mani
  - AAP veya Li
- Hipomani?

Özel olgular

- Hızlı Döngü
  - VALP ve LTG ABD'de ilk tercih
  - Avrupalılar bunu kabul etmiyor, bunun yerine kobinasyonları tercih ediyorlar:

    > Li + AAP,
    > Li + SSRI
    > Li + CBZ + AAP veya SSRI

- Karma Durumlar
  - Monoterapi (VAL veya AAP veya Li) ABD'de şiddetli durumlarda öneriliyor.
  - Avrupa'da DDD + antidepresan kullanılacaksa düşük doz öneriliyor.

Klinik Uygulama - Avrupa Evre 2:

Konvesiyonel veya AAP'ler cevap var ise:
- İdama aynı Ap ile sürdürülür, zamanla dozaj azaltılır.
- Li zamanla ayarlanır.

Kısmi Cevap:
- AP dozu artırılır veya kombinasyon yapılır (+sedatif AP veya + Li) veya her ikisi birlikte

Cevap Yoksa
- AP dozu artırılır ve Li veya VAL ile hızlı augmentasyon
- Psikotik Özellik var ise: İki ilaç kombinasyonu (AP'ler) veya EKT

İdame tedavi: Avrupa

- Li hala ön planda ve hâlâ ‘GOLD STANDARD’
- Sıklıkla ikili kombinasyon (AP+ Li)
  (most frequent antipsychotic + Li)
- Li yetmediğinde antikonvülzan ekleniyor.

İngiltere'den örnek bir uygulama:

	n	%
Toplam hasta sayısı	63	100
DD kullananlar	32	50.8
AP kullananlar	23	36.5
Antidepresan kullananlar	9	14.2
Kombinasyon tedavisi	19	30.1

Frangou et al. 2002

Fransa pratiği BİPOLAR 222 hastanın datası: % 66 tek AP% 17 depo nöroleptik sadece % 14 hasta DD alıyor (Verdoux et al. 1996) !



- **Omega-3 yağ asitleri**
- Emniyet:
  - FDA onayı (2000)
- Etkililik:
  - BİPOLAR 1
  - BİPOLAR depresyon2
  - Gebelikte depresyon 3
  - Postpartum depresyon4
  -
  - 1. Stoll et al. 1999
    2. Frangou & Lewis. 2002
    3. Chiu et al. 2003
    4. Hibbeln. 2002

Monoterapi: Akut manide yayınlanmış, çift-kör, plasebo-kontrollü paralel-grup deneyleri.

Çalışma	Tedavi	n	Ölçüt	Sonuç
Klein 1967	Klorpromazin	13		Klorpromazin > plasebo
Aldenhoff et al. 1986	Verapamil	10	DSMIII	negatif
Janicak et al. 1989	Klonidin	21	DSMIII	negatif
Pope et al.	Valproat	36	DSMIII-R	Divalproat > plasebo
Bowden et al. 1994	Li/ divalproat	179	RDC	Divalproat = Lithium > plasebo
Janicak et al. 1998	Verapamil	32	DSMIII-R	negatif
Tohen et al. 1999	Olanzapin	136	DSMIV	Olanzapin > plasebo
Tohen et al. 2000	Olanzapin	115	DSMIV	Olanzapin > plasebo
Keck et al. 2003	Ziprasidon	210	DSMIV	Ziprasidon > plasebo

Lityum Etkililiği: Akut manide yayınlanmış, çift-kör, plasebo-kontrollü paralel-grup deneyleri.

Çalışma	Dizayn	n	Gün	Cevap
Schou et al. 1954	Random crossover	38	14	% 84
Maggs 1963	Random crossover	28	14	% 64
Goodwin et al. 1969	Non-random crossover	12	ND	% 75
Stokes et al. 1971	Non-random crossover	28	7-10	Li: % 75 Pla: % 41
Bowden et al. 1994	Random parallel groups VPA comparison	Li: 35 Pla: 73 VPA: 68	21	Li: % 49 Pla: % 25 VPA: % 48

Li=Lithium
Pla=Placebo
VPA=Divalproate

ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA VE DİĞER DUYGUDURUM DENGELEYİCİLERİ İLE OLAN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE POLİFARMASİ SORUNLARI

Kalp Hastalıkları ve Hipertansiyon:
Li elektriksel ileti ile ilgili dikkat edilmelidir. Hastaların en az %13'unda lityum ile T dalgası düzleşmesi meydana gelebilir. Sinus düğümü disfonksiyonundan bahsedilmiştir.

Ancak, Li, MI sonrası kullanılabilir ileti bozukluklarına dikkat edilmelidir. Kan düzeylerine dikkat

KARBAMAZEPIN çok daha riskli kan düzeylerine dikkat
VALPROAT görece en güvenilir koruyucu ajan

Deri Hastalıkları
Li ile en çok rastlanan Akne vulgaris'tir.
Hem topikal hem sistemik uygulanan Retinoik asit yararlı olur.
Psöriazis Lityum ile alevlenebilir.
Lityum viral çoğalmayı durdurur ve Herpes Simpleks'de yararlı olabilir.
VALPROAT ve KARBAMAZEPIN ile Lupus benzeri sendromlarbildirilmiştir.
VALPROAT saç dökülmesine yol açabilir. (Lityum da yapabilir)

Diabetes Mellitus, Metabolizma
Lityum kan şekeri üzerindeki etkisi bilinmiyor.
VALPROAT hiperglisemi yapabilir?
KARBAMAZEPIN kan şekerini etkilemez.
KARBAMAZEPIN kalsiyumu düşürür, alkalen fosfatazı artırır
Vit-D düzeyini düşürür

Kan Hastalıkları
Lityum geri dönüşlü granülositoz yapar
Lityum ile Koloni Uyarıcı Faktöre duyarlı myelojen lökemik hücrelerde artış olabilir.

KARBAMAZEPIN ile %10 agranülositoz görülür.
Yaşlı hastalarda KARBAMAZEPIN ile trombositopeniye dikkat.
VALPROAT da trombositopeni ve ender olarak lökopeni yapabilir

Karaciğer Hastalıkları
Lityum ve Gabapentin KC hastalığında en güvenilir ilaçlardır.

Önceden karaciğer hastalığı olan kişilerde KARBAMAZEPIN ve özellikle de VALPROAT kontrendikedir.

VALPROAT ile oluşan hepatotoksisite ile Reye Sendromu arasındaki benzerlik dikkat çekicidir.
Seyrek olarak VALPROAT ile pankreatit bildirilmiş.

Böbrek Hastalıkları
Lityum tamamen kontrendike gibi görünür
-Akut renal yetmezlikte kullanılmamalıdır
-Kronik renal yetmezlikte sakınca yoktur
Yakın takip şarttır
Hemo/periton diyalizinde güvenle kullanılabilir.
Böbrek nakli sonrasında diğer hastalar gibi
KARBAMAZEPIN ile akut yetmezlik / üre artışı (kişiye özgü)
VALPROAT küçük bir kısım böbrekle atılır ama güvenli

Tiroid Hastalıkları
Lityum ile hipotirodi (zaman içinde kendiliğinden düzelebilir) Yakın izleme ve antikor tayini gereklidir. Nadir de olsa hipertiroidi ve tirotoksikoz gelişebilir. Lityum kullanılması gerekyse, tiroid hormonu ya da hipertiroidi tedavisi ile birlikte kullanılır. KARBAMAZEPIN ve VALPROAT T3 – T4 seviyelerini artırırlar, TSH düzeyini değiştirmezler

SONUÇ:
Halen kullanılan lityum'un tremor, hipotiroidi, kilo alımı, böbrek ve cilt, v.b. yan etkileri; Karbamazepin'in kemik iliğini suprese edici etkisi, allerjik yan etkileri, diğer ilaçlarla çok fazla etkileşim içinde olması, cilt, v.b. yan etkileri; valproat Karbamazepinden etkindir ver daha az yan etkileri vardır. Alternatif tedavi seçeneklerinin de (benzodiazepinler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, v.b.) uzun süreli ve her hastada uygulanabilir natürde değilidir.

Atipik Antipsikotikler ise: Etkili olmasına rağmen, agranülositoz riski sebebiyle klozapinin rutin kullanımı uygun değildir (Calabrasse JR, et al.1996; Post RM, et al. 1998).

Olanzapinin akut antimanik etkinliği vardır, EPS ve tardif diskinezi yapmaz. Buna rağmen, kilo artışı en önemli bir yan etkisidir (Tohen M,et al.1998).

Risperidon'un da akut antimanik etkinliği olduğu gösterilmiştir.Doza bağlı EPS

yan etkileri oluşturma riski varken; klasik nöroleptiklere göre ise daha az tardif diskinezi oluşturma riski vardır. Ketiapin ile igili deneyimler henüz çok azdır (Post RM, et al. 1998).

Bütün bunlardan sonra maliyet de çok önemli bir problem olarak karşımızda durduğundan, atipikler de bir hayli pahalı ilaçlar olduğundan; tedavide hekimin bir de TEDAVİ / MALİYET dengesini de iyi düşünüp, öyle karar vermesi gerekir.

Seçilmiş Kaynaklar

1. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T et al. Olanzapin Valproat Lityum Mani Arch Gen Psychiatry. 2002;59:62-69
2. Tohen M,Sanger TM , Mc Elro SL et al., Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Acute Mania, Am J Psychiatry 1999; 156:702-709
3. Gonzalez-Pinto B. Lalaguna, F. Mosquera, J.L. et.al. Use of olanzapine in dysphoric mania Journal of Affective Disorders 66 (2001) 247-253
4. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E, Baker RW. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am J Psychiatry. 2003 Jul;160(7):1263-71
5. Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, Santini A, Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. J Affect Disord. 2003 Sep;76(1-3):267-71.
6. Altamura, A.C., Madaro, D., Salvadori, D., 2001. Quetiapine in acutemania: a case report with 6-month follow-up. Int. J. Psych Clin.Pract. 5, 283-285.
7. Dunayevich, E., Strakowski, S.M., 2000. Quetiapine in treatmentresistantmania: a case report. Am J. Psychatry 157 (8), 1341.
8. Ghaemi, S.N., Katzow, J.J., 1999. The use of quietapine for treatmentresistant bipolar disorder: a case series. Ann. Clin. Psychiatry 11 (3),137-140.
9. Hamilton, M., 1980. Rating depressive patients. J. Clin. Psychiatry 41(12), 21-24.
10. McElroy, S.L., Keck, P.E., 2000. Pharmacologic agents for the treatmentof acute bipolar mania. Biol. Psychiatry 48 (6), 539-557.
11. Woerner, M.G., Mannuzza, S., Kane, J.M., 1988. Anchoring the BPRS:an aid to improved reliability. Psychophar. Bull. 24 (1), 112-117.
12. Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br. J. Psychiatry 133, 429-435.
13. Kosten TR, Kosten TA. New medication strategies for comorbid substance use and bipolar affective disorders. Biol Psychiatry. 2004 Nov 15;56(10):771-7.
14. Vieta E. Olanzapine in bipolar disorder. Expert Opin Pharmacother. 2004 Jul;5(7):1613-9.
15. Albanese MJ, Pies R. The bipolar patient with comorbid substance use disorder: recognition and management. CNS Drugs. 2004;18(9):585-96.
16. Suppes T, Ozcan ME, Carmody T Response to clozapine of rapid cycling versus non-cycling patients with a history of mania. Bipolar Disord. 2004 Aug;6(4):329-32..

17. Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, Flint A, Beyer JL, Shulman KI, Reynolds CF 3rd. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age: review and recommendations. Am J Geriatr Psychiatry. 2004 Jul-Aug;12(4):342-57
18. Dilla T, Prieto L, Ciudad A, Sacristan JA. Economic analyses of olanzapine in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder] Actas Esp Psiquiatr. 2004 Sep-Oct;32(5):269-79
19. Bowden CL. Making optimal use of combination pharmacotherapy in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2004;65 Suppl 15:21-4.
20. Keck PE. Defining and improving response to treatment in patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2004;65 Suppl 15:25-9.
21. Armitage R, Cole D, Suppes T, Ozcan ME. Effects of clozapine on sleep in bipolar and schizoaffective disorders.Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004 Nov;28(7):1065-70.

ORGANİK RUHSAL BOZUKLUKLAR (DELİRYUM, MADDEYE BAĞLI PSİKOZLAR)'DA YENİ ANTİPSİKOTİKLERİN KULLANIMI

Organik ruhsal bozukluklardan deliryumda ve yine maddeye bağlı psikozlarda atipik antipsikotiklerin kullanımı oldukça iyi neticeler vermektedir. Bu yüzden artık klasik antipiskotiklerin bu alanlarda yan etkilerinden dolayı fazla kullanılmamaktadır (1-6).

1. DeVane CL, Mintzer J. Risperidone in the management of psychiatric and neurodegenerative disease in the elderly: an update.Psychopharmacol Bull. 2003;37(4):116-32.
2. Zannino G, Gargiulo A, Lamenza F, Marotta MG, Barzotti T, Silvestri A, Ettorre E, Marigliano V. The management of psychogeriatric patient. Arch Gerontol Geriatr Suppl. 2004;(9):465-70
3. Liperoti R, Mor V, Lapane KL, Pedone C, Gambassi G, Bernabei R. The use of atypical antipsychotics in nursing homes. J Clin Psychiatry. 2003 Sep;64(9):1106-12.

DİĞER EKSEN I BOZUKLUKLARI [OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK (OKB), ANKSİYETE, PTSB, MONOSEMPTOMATİK SANRILI BOZUKLUK V.B.]'N 'DA YENİ ANTİPSİKOTİKLERİN KULLANIMI

Obsesif-kompülsif bozukluk (OKB) tedavisinde serotonin geri-alım inhibitörleri (SRI) ilk seçenek olarak kullanılır. Ancak hastaların %40-60 kadarı bu tedaviye cevap vermez ve bu hastalardaki OKB semptomları devam eder.SRI tedavisine başka bir grup ilaç ilave edilmesi, dirençli vakalarda başvurulan yöntemlerden biridir. Lityum ve buspiron gibi, serotoninin merkezi sinir sistemindeki etkilerini güçlendiren ilaçların, bu bakımdan etkili olmadıkları bulunmuştur; buna karşılık SRI tedavisine pimozid ve haloperidol

gibi dopamin reseptör antagonistlerinin ilave edilmesinin, aynı zamanda kronik tik bozukluğu veya şizotipik kişilik bozukluğu eşlik eden OKB hastalarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Tedaviye dirençli OKB tedavisinde, atipik antipsikotikler de kullanılmıştır SRI tedavisine risperidon, olanzapin ve ketiapin ilave edilmesinin, hatırı sayılır fayda sağladığı gösterilmiştir (1-11).

Yararlanılabilecek Kaynaklar:

1. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol. 2002 May;17(3):115-9.
2. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maidment KM, Saxena S. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2004 Apr;65(4):565-8.
3. Metin O, Yazici K, Tot S, Yazici AE. Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. Hum Psychopharmacol. 2003 Aug;18(6):463-7.
4. Denys D, van Megen H, Westenberg H. Quetiapine addition to serotonin reputake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. J Clin Psychiatry. 2002 Aug;63(8):700-3.
5. Mohr N, Vythilingum B, Emsley RA, Stein DJ. Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2002 Jan;17(1):37-40.
6. Sun TF, Lin PY, Wu CK. Risperidone augmentation of specific serotonin reuptake inhibitors in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder: report of two cases. Chang Gung Med J. 2001 Sep;24(9):587-92.
7. Khullar A, Chue P, Tibbo P. Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS. J Psychiatry Neurosci. 2001 Jan;26(1):55-9.
8. Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Cassano GB. Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. Int Clin Psychopharmacol. 2000 Sep;15(5):297-301
9. Koran LM, Ringold AL, Elliott MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry. 2000 Jul;61(7):514
10. Cetin M, Ebrinc S, Agargun MY, Yigit S. Risperidone for the treatment of monosymptomatic hypochondriacal psychosis. J Clin Psychiatry. 1999 Aug;60(8):554
11. Weintraub E, Robinson C. A case of monosymptomatic hypochondriacal psychosis treated with olanzapine. Ann Clin Psychiatry. 2000 Dec;12(4):247-9.

EKSEN II BOZUKLUKLARI [BORDERLİNE KİŞİLİK BOZUKLUĞU (BKB), ŞİZOTİPAL KİŞİLİK BOZUKLUĞU, ANTİSOSYAL KİŞİLİK BOZUKLUĞU, V.B.]' 'DA YENİ ANTİPSİKOTİKLERİN KULLANIMI

Eksen II ruhsal bozukluklarda [Borderline kişilik bozukluğu (BKB), Şizotipal kişilik bozukluğu, Antisosyal kişilik bozukluğu(ASKB), v.b.]; gerek bu bozukluklarda görülen agresyon ve/ veya kısa psikotik belirtilerin denetiminde ve gerekse özellikle BKB ve ASKB'lı bireylerde sıkça görülen maddeye bağlı psikozlarda atipik antipsikotiklerin kullanımı oldukça iyi neticeler vermektedir. Bu yüzden artık klasik antipiskotiklerin bu alanlarda yan etkilerinden dolayı fazla kullanılmamaktadır (1-14).

Yararlanılabilecek Kaynaklar:

1. Raj YP. Psychopharmacology of borderline personality disorder. Curr Psychiatry Rep. 2004 Jun;6(3):225-31.
2. Markovitz PJ. Recent trends in the pharmacotherapy of personality disorders. J Personal Disord. 2004 Feb;18(1):90-101.
3. Bogenschutz MP, George Nurnberg H. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. J Clin Psychiatry. 2004 Jan;65(1):104-9.
4. Weiner I, Schiller D, Gaisler-Salomon I. Disruption and potentiation of latent inhibition by risperidone: the latent inhibition model of atypical antipsychotic action. Neuropsychopharmacology. 2003 Mar;28(3):499-509. Epub 2002 Sep 23.
5. Walker C, Thomas J, Allen TS. Treating impulsivity, irritability, and aggression of antisocial personality disorder with quetiapine. Int J Offender Ther Comp Criminol. 2003 Oct;47(5):556-67.
6. Adityanjee, Schulz SC. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2002;63 Suppl 13:32-8.
7. Hilger E, Barnas C, Kasper S. Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder. World J Biol Psychiatry. 2003 Jan;4(1):42-4.Zullino DF, Quinche P, Hafliger T, Stigler M. Olanzapine improves social dysfunction in cluster B personality disorder. Hum Psychopharmacol. 2002 Jul;17(5):247-51.
8. Rocca P, Marchiaro L, Cocuzza E, Bogetto F. Treatment of borderline personality disorder with risperidone.J Clin Psychiatry. 2002 Mar;63(3):241-4.
9. Duggal HS, Fetchko J. Serotonin syndrome and atypical antipsychotics. Am J Psychiatry. 2002 Apr;159(4):672-3.
10. Buckley PF. Broad therapeutic uses of atypical antipsychotic medications. Biol Psychiatry. 2001 Dec 1;50(11):912-24.
11. Zarate CA, Vemuri M, Cavanagh S, Land M. Atypical antipsychotic drugs in nonschizophrenic psychiatric disorders. Curr Psychiatry Rep. 2000 Aug;2(4):291-7.
12. Goodman M, New A. Impulsive aggression in borderline personality disorder. Curr Psychiatry Rep. 2000 Feb;2(1):56-61.
13. Kumra S, Briguglio C, Lenane M, Goldhar L, Bedwell J, Venuchekov J, Jacobsen LK, Rapoport JL. Including children and adolescents with schizophrenia in medication-free research. Am J Psychiatry. 1999 Jul;156(7):1065-8.
14. Findling RL, Schulz SC, Reed MD, Blumer JL.The antipsychotics. A pediatric perspective. Pediatr Clin North Am. 1998 Oct;45(5):1205-32.

NÖROLOJİK BOZUKLUKLAR (ALZHEİMER HASTALIĞI SEYRİNDE SIK GÖRÜLEN PSİKOTİK BELİRTİLER, LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS, TOURETTE BOZUKLUĞU, PARKİNSON HASTALIĞINDAKİ L-DOPA PSİKOZU, HUNGTİNGTON KORESİ)'DA YENİ ANTİPSİKOTİKLERİN KULLANIMI

Nörolojik bozukluklardan Alzheimer hastalığı seyrinde sık görülen psikotik belirtiler, Lewy Cisimcikli demans, Tourette bozukluğu, Parkinson hastalığındaki L-DOPA psikozu, Hungtington Koresi)'da atipik antipsikotiklerin kullanımı oldukça iyi neticeler vermektedir. Bu yüzden artık klasik antipiskotiklerin bu alanlarda yan etkilerinden dolayı fazla kullanılmamaktadırlar (1-21).Kosaka tarafından 1980 yılında tanımlanmış olan Lewy cisimcikli demans (DLB), Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığının patolojik spektrumunu paylaşan, motor ve psikiyatrik belirtilerle giden demansiyel bir hastalıktır. Prevalansı %10-26 arasında bildirilen DLB olgularının çoğu yaşlıdır. Varsanılar ve persekusyon sanrılarıyla kendini gösteren belirli psikotik tablolar, depresyon ve anksiyete bu olgularda sıktır ve bu bulgulardan en az biri klinik tabloda bulunur. Literatürde daha çok olgu sunumları tarzında yera lan DLB'in tedavisinde atipiklerden özellikle olanzapin faydalı sonuçlar vermiştir (1).

Bu konuda daha ayrıntılı bilgi bölüm 36'da verilmiştir.

Yararlanılabilecek Kaynaklar:

1. S. Kesebir, D. Gülpek, N. D. Atalay, E. Bayraktar Lewy Cisimcikli Demans: Olgu Sunumu Klinik Psikofarmakoloji Bülteni Cilt 12, Sayı 4, 2002
2. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update. J Neurol. 2004 Jul;251(7):795-804.
3. Fernandez HH, Donnelly EM, Friedman JH. Long-term outcome of clozapine use for psychosis in parkinsonian patients. Mov Disord. 2004 Jul;19(7):831-3
4. Bosboom JL, Wolters ECh. Psychotic symptoms in Parkinson's disease: pathophysiology and management. Expert Opin Drug Saf. 2004 May;3(3):209-20.
5. DeVane CL, Mintzer J. Risperidone in the management of psychiatric and neurodegenerative disease in the elderly: an update. Psychopharmacol Bull. 2003;37(4):116-32.
6. Kang GA, Bronstein JM. Psychosis in nursing home patients with Parkinson's disease. J Am Med Dir Assoc. 2004 May-Jun;5(3):167-73.
7. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson disease: preliminary experience. Clin Neuropharmacol. 2004 Jan-Feb;27(1):4-5
8. Gray NS. Ziprasidone-related neuroleptic malignant syndrome in a patient with Parkinson's disease: a diagnostic challenge. Hum Psychopharmacol. 2004 Apr;19(3):205-7.

9. Marsh L. Psychosis in Parkinson's Disease. Curr Treat Options Neurol. 2004 May;6(3):181-189.
10. Liperoti R, Mor V, Lapane KL, Pedone C, Gambassi G, Bernabei R. The use of atypical antipsychotics in nursing homes. J Clin Psychiatry. 2003 Sep;64(9):1106-12.
11. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. Mov Disord. 2003 Sep;18 Suppl 6:S80-7.
12. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH.Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. Drug Saf. 2003;26(9):643-59
13. Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. J Clin Psychiatry. 2004;65 Suppl 11:16-22
14. Kasper S, Tauscher J, Willeit M, Stamenkovic M, Neumeister A, Kufferle B, Barnas C, Stastny J, Praschak-Rieder N, Pezawas L, de Zwaan M, Quiner S, Pirker W, Asenbaum S, Podreka I, Brucke T. Receptor and transporter imaging studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder--implications for psychopharmacology. World J Biol Psychiatry. 2002 Jul;3(3):133-46. Review.
15. Valdovinos MG, Napolitano DA, Zarcone JR, Hellings JA, Williams DC, Schroeder SR. Multimodal evaluation of risperidone for destructive behavior: functional analysis, direct observations, rating scales, and psychiatric impressions. Exp Clin Psychopharmacol. 2002 Aug;10(3):268-75.
16. Muller-Vahl KR. The treatment of Tourette's syndrome: current opinions. Expert Opin Pharmacother. 2002 Jul;3(7):899-914.
17. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002 Mar;41(3):330-6
18. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ. Pharmacological options for the treatment of Tourette's disorder. Drugs. 2001;61(15):2207-20.
19. Parraga HC, Parraga MI, Woodward RL, Fenning PA. Quetiapine treatment of children with Tourette's syndrome: report of two cases. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2001 Summer;11(2):187-91.
20. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ. Ziprasidone, a new atypical antipsychotic drug. Pharmacotherapy. 2001 Jun;21(6):717-30
21. Budman CL, Gayer A, Lesser M, Shi Q, Bruun RD. An open-label study of the treatment efficacy of olanzapine for Tourette's disorder. J Clin Psychiatry. 2001 Apr;62(4):290-4.

ŞİZOFRENİYE EŞLİK EDEN DEPRESYON VE ŞİZOFRENİNİN NEGATİF SEMPTOMLARININ ANTİDEPRESAN EKLEME TEDAVİSİ İLE DÜZELTİLMESİ ÇABALARI

Negatif semptomlar Kraepelin'in "Dementia praecox" undan beri, şizofrenik olguların bir bölümünün "istencin temelini oluşturan duygusal etkinliklerde zayıflama…" dan bahisle şizofreninin temel belirtilerinden olduğu bilinir (Kraepelin, 1919). Daha sonraları ise, negatif semptomlar için operasyonel kriterler oluşturulmuştur (Andreasen, 1982); duygulanımda küntleşme, düşünme ve konuşma içeriğinde fakirleşme, isteksizlik ve ilgisizlik ile sosyal çekilme esas bulgulardır ve bu bulgular şizofreninin negatif semptomlarını değerlendirmede kullanılan bütün değerlendirme ölçeklerinde yer almaktadır (Buchanan ve Carpenter, 1994).

Sistematik çalışmalar negatif semptomların, antipsikotik tedavilere çok zayıf cevap verdiğini göstermiştir. Konvansiyonel antipsikotikler primer negatif semptomlar üzerine genellikle etkili değildirler. Hatta, konvansiyonel antipsikotiklerin negatif semptomları artırdığı gözlenmiştir ((Möller, 1993; Carpenter, 1996; Evins ve Goff, 1996). Primer negatif semptomlardaki düzelmelere ait kanıtlar tartışmalı olsa da, konvansiyonel antipsikotiklerle karşılaştırıldığında, atipik antipsikotikler negatif semptomlar üzerinde daha iyi bir etkinlik gösterirler (King, 1998). Bu iyileşme profili altındaki olası mekanizmada, D_2 reseptörlerine karşı düşük bir afinite serotonin 5-HT_2 ve / veya alfa-1 adrenoreseptörleri üzerine seçici bir antagonizma ve bunlardan başka bölgesel dopamin taşınmasında ayırt edici bir etki yer alır (Linner ve ark., 2002). Atipik antipsikotiklerin ayrıcalıklı şekilde, özellikle mediyal prefrontal kortekste olmak üzere, mezolimbik ve mezokortikal beyin bölgelerinde dopaminin salımını daha güçlü arttırdığı varsayılmaktadır (Nomikos ve ark., 1994; Westerink ve ark., 2001). 5-HT_2 blokajı mevcut dopamini arttırdığı için, bu etkinin kısmen serotonerjik özellikler üzerinde de etkin olduğu görülür (Meltzer, 1999). Kortikal dopaminin arttırılması bu ilaçların negatif semptomların tedavisindeki etkinliğinin altında yatan neden olabilir, çünkü bu bulguların mezokortikal dopaminerjik iletinin işlevsel olarak azalmasıyla ilintili olduğuna dair hipotezler oluşturulmuştur (Weinberger ve Lipska, 1995; Kuroki ve ark., 1999). Bu kanıta karşın, bu bulgular atipik antipsikotiklere kısmen yanıt verse de, primer negatif semptomların etkili tedavisi hâlâ sınırlıdır.

Negatif semptomlar ve depresif bulgular arasındaki fenomenolojik benzerlikler ve kısmî örtüşmeler (anhedoni, motor retardasyon, sosyal çekilme, apati), şizofreninin negatif semptomlarının patogenezinde serotonerjik bir işlev

bozukluğunun yer alabileceğini gösterir (Meltzer, 1989). Bu nedenle son çalışmalardaki eğilim, negatif semptomların tedavisinde ekleme stratejileri çerçevesinde antidepresan ilaçların kullanılması yönündedir (Evins ve Goff, 1996). Klozapine trisiklik antidepresanların eklenmesi yalnızca küçük bir yarar sağlayıp toksisite riskini arttırdığı için (Chong ve Remington, 2000), çalışmalardan elde edilen kanıtlar, tedaviye SSRI'ların eklenmesi yönünde ağır basmaktadır (Silver ve ark., 2000; Zullino ve ark., 2002). Kontrollü ve açık antidepresan ekleme çalışmaları birbiriyle çelişkili sonuçlar vermiştir. Başka çalışmalarda yararlı bir etki sağlandığı bildirilmiş olsa da Buchanan ve arkadaşları (1996) ve Takahashi ve arkadaşları (2002), klozapin ve risperidon tedavilerine sırasıyla fluoksetin ve fluvoksamin eklenmesinin klinikte bir etkisi olmadığını bildirdiler.

Ancak, şizofreniye eşlik eden bir depresyonun tedavisinde antidepresan kullanımı, tedaviye yanıtın birincil olarak antidepresan bir etkiden mi yoksa negatif semptomlara doğrudan etkiden mi olduğu konularını gündeme getirir. Şizofrenide antidepresanlarla ilgili yapılan çalışmaların çoğu "ekleme tedavisi" çalışmalarıdır. Depresif bulguları olan stabil şizofrenik olgularda, negatif semptomlarda imipraminin etkisi bildirilmiştir (Siris ve ark., 1990, 1991). Depresyonu olmayan şizofrenik olgularda yapılan plasebo kontrollü çalışmalar, tutarlı sonuçlar göstermemiştir. Şizofreninin negatif semptomları için ekleme tedavisi olarak günde 100 mg fluvoksaminin kullanıldığı 5 haftalık bir çalışmada fluvoksamin negatif semptomlar üzerinde plaseboya anlamlı bir üstünlük göstermiştir (Silver ve Nassar, 1992). Aynı araştırmacıların yürüttüğü daha sonraki çalışmalar bu ilk sonuçları doğrulamıştır (Silver ve ark., 2003). Spina ve arkadaşları (1994) plaseboyla karşılaştırılan, tedaviye fluoksetinin eklendiği kontrollü bir çalışmada, "Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği" (SANS) toplam skorlarında belirgin bir düzelme gözlediler. Goff ve arkadaşlarının (1995) yürüttüğü plasebo kontrollü bir çalışmada, fluoksetin ile tedavi edilen olguların %19'unda psikotik alevlenme kaydedilse de, fluoksetin eklenmesinin Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeğinin (BPRS) negatif skorlarında düzelme sağladığı gösterildi. Diğer antidepresanlar plasebo kontrollü tasarımlarla çalışılmıştır. Perfenazin (Collins ve Dundas, 1967) ve trazodonun (Decina ve ark., 1994) amitriptilin ile güçlendirilmesi çalışmalarında bir miktar etkinlik bildirirken, maprotilinin belirgin bir etkisi olmadığı açıklanmıştır (Yamagami ve Soejima, 1989). Sitalopram (Salokangas ve ark., 1996) ve fluoksetin ile ilgili olumsuz çalışmalar net bir yargıda bulunmayı zorlaştırmaktadır.

Bu konuda araştırma yapılan diğer bir antidepresan ise mirtazapindir.

Mirtazapin bir çok reseptör üzerinde etkileri olan bir antidepresandır. Antidepresan etkisinin hem 5-HT_{2A} ve 5-HT_3 antagonizmasından, hem de aynı anda serotonerjik ve noradrenerjik nöron iletisini arttıran alfa-2 antagonizmasından türediğine inanılır (Laakman ve ark., 1999). Mirtazapin, noradrenerjik ve özgün serotonerjik antidepresanlardan (NaSSa), dual etkili ilk ilaçlarındandır. Etkisi noradrenerjik ve serotonerjik iletinin, sırasıyla, presinaptik bir alfa-2 antagonizm ve postsinaptik 5-HT_2 ve 5-HT_3 antagonizma ile arttırılmasına bağlıdır (De Boer ve ark., 1988). Mirtazapin seçici olarak 5-HT_2 ve 5-HT_3 reseptörlerini bloke ettiğinden, dolaylı olarak 5-HT_{1A} agonistik etkisi de vardır.

Mirtazapinin şizofrenide potansiyel olarak tedavi edici bir etkisinin dopamin ve 5-HT'nin bazal gangliyonlarda ortak olarak baskılayıcı etkileri olduğuna inanılır. Sözgelimi dopaminin D_2 reseptörlerindeki artan yoğunluğu, 5-HT'de eş zamanlı bir azalmaya neden olur. Tersine 5-HT_2'nin blokajı eş zamanlı olarak var olan dopaminde bir artışa neden olur. Negatif semptomlar ve serotonin sisteminin düzensizliği arasındaki ilişki, şizofreni ve şizoafektif bozuklukta fenfluramine anormal bir prolaktin yanıtıyla görülebilir (Sharma ve ark., 1999). Şu anki görüş ise, 5-HT_2 reseptörlerinin blokajının negatif semptomların ve ekstrapiramidal yan etkilerin azalmasında anahtar rol oynayabileceği yönündedir (Meltzer ve Nash, 1991; Leysen ve ark., 1998). Ancak, ritanserin gibi yalnızca 5-HT_2'yi bloke eden ilaçlar standart antipsikotiklerle birlikte kullanıldıklarında negatif semptomlar üzerinde etkili olsalar da tek başlarına bu semptomlara karşı güçlü bir etki sahibi değillerdir. Benzer bir etki yine bir 5-HT_2 antagonisti olan nefazodon ile de tanımlanmıştır (Wynchank ve Berk, 1998; Joffe ve ark., 1999), ve şizofrenik olguların haloperidol ile tedavisi sırasında ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkiler nefazodon kullanımıyla azalmıştır.

Mirtazapinin serotonin $(5\text{-HT})_2$ ve 5-HT_3 reseptörleri üzerinde antagonistik etkileri ve adrenerjik alfa-2 reseptörlere antagonistik etkileri olduğu gibi $5HT_{1a}$ reseptör üzerinde de dolaylı agonistik etkileri vardır. Bazı hayvan deneylerine göre mirtazapin, haloperidolün yol açtığı ekstrapiramidal yan etkileri azalttığı gibi antipsikotik etkide de artış sağlamaktadır (Berendsen ve ark., 1998). Potansiyel antipsikotik bir hedef olarak 5-HT_3 reseptörlerinin blokajı, araştırılmış durumdadır. Saf 5-HT_3 reseptör antagonistleri açık bir antipsikotik etkinlik göstermese de, 5-HT_3 reseptörlerinin antagonizmasının, mirtazapinin negatif semptomlar üzerine etkisini arttırıcı bir etki yapması mümkündür (Bersani ve ark., 1989; Costall ve Naylor, 1992; Briskin ve Curtis, 1997). Tedaviye eklenen mirtazapin, negatif semptomların fizyopatolojisiyle ilişkisi

olduğu gösterilen, 5-HT_{1A} reseptörü üzerinde dolaylı agonistik etkilere sahiptir (Sharma ve Shapiro, 1996). Başka bir 5-HT_{1a} agonisti olan 8OH-DPAT, sıçanlarda haloperidol ile uyarılan katalepsiyi tersine çevirdi (Lucas ve ark., 1997). Bu sonuç, bu reseptörün şizofrenide potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Mirtazapinin negatif semptomlar üzerindeki etkisi, noradrenerjik işlevlerdeki artışa bağlı olabilir. Noradrenalin dürtüyle ilgili bir işleve sahipmiş gibi görünmektedir (Montgomery, 1997) ve reboksetin gibi noradrenalin geri alımını engelleyen ajanlar sosyal işlevlerde daha büyük yararlı etkiye sahip olabilirler (Kasper, 1999). Hayvan modellerinde bir alfa 2 antagonisti olan idazoksanın, antipsikotik özelliklere sahip olduğunu ve kortikal dopamin salımını arttırdığını gösteren ilgi çekici bilgiler vardır (Hertel ve ark., 1999). Alfa 2 antagonisti olan idazoksan, plasebo kontrollü "eklenme" (add on) tasarımlı bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada idazoksan SANS'da değil ama BPRS'nin hem negatif hem de pozitif alt ölçeklerinde yarar sağladı (Litman ve ark., 1996). Şizofrenin negatif semptomları prefrontal korteksdeki azalmış dopaminerjik işlevlerle ilişkili olabilir(Weinberger ve Lipka, 1995), bu da mirtazapinin alfa 2 aracılığıyla kortikal dopamin üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Alfa 2 antagonizminin, prefrontal korteksteki dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttırabildiğine dair kanıtlar vardır (Kalkman ve Loetscher, 2000). Böylece mirtazapinin temel 4 etki mekanizmasının her biri şizofreni tedavisinde, değişen derecelerde etkinliğinin kanıtı ile ilişkilidir. Bu 4 mekanizmanın bileşiminin sinerjik olması olasıdır. Bu sinerjistik etki, farmakokinetik olmaktan çok farmakodinamik bir etkidir.

İlaca dirençli, kronik olarak hastanede yatırılarak tedavi edilen şizofrenik bir olgu gurubunda yapılan bir çalışmada, devam eden haloperidol tedavisine mianserin eklenmesi, anksiyete düzeyinde belli bir azalma sağlamanın yanı sıra şizofreninin esas bulgularını da belirgin olarak düzeltti (Grinshpoon ve ark., 2000). Ayrıca, kronik şizofrenili olgularda mianserinin tipik antipsikotiklere eklenmesi, klinik bulgularda özellikle de negatif semptomlarda bir düzelmeyle bağlantılı olmaksızın bilişsel yetileri arttırıcı bir etki gösterdi (Poyurovsky ve ark., 2003a).

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada şizofreninin negatif semptomlarının tedavisinde mirtazapinin ek olarak kullanımının potansiyel yararı vurgulanmıştır (Berk ve ark., 2001). Bu çalışma, şizofrenik olguların olduğu bir grupta haloperidole mirtazapin eklenmesinin, negatif semptomlarda belirgin bir azalma sağladığını göstermiştir. Buna ek olarak yeni yapılmış çift

kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, antipsikotiklerin yol açtığı akatizinin tedavisinde düşük doz mirtazapinin tedavi edici etkisi gösterilmiştir (Poyurovsky ve ark., 2003b). Antipsikotiklerin neden olduğu ekstrapiramidal bulgular ve akatizi üzerinde benzer bir tedavi edici etki, günde 100 mg nefazodon kullanılarak bulunmuştur (Wynchank ve Berk, 2003). Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı, şizofreninin negatif semptomları için klozapin ile devam eden bir tedaviye eklenecek mirtazapinin etkinliği ve tolerabilitesini çift kör, plasebo kontrollü bir tasarım kullanarak değerlendirmektir.

Zoccali R ve arkadaşları (2004) şizofreninin negatif semptomlarının tedavisinde klozapinin mirtazapinle güçlendirilmesinin etkisi: çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada yeterli miktarda klozapin kullanmalarına karşın hâlâ negatif semptomlar gösteren ve en az bir yıl günde 150-650 mg yalnızca klozapin almış olgulara 8 hafta süreyle plasebo ya da günde 30 mg mirtazapin çift-kör, randomize, plasebo kontrollü olarak değerlendirildiği bir çalışmada başlangıçtan son teste kadar geçen 8 haftada “SANS” toplam skorunda %20’den fazla bir azalma yaşarlarsa, negatif semptomlardaki iyileşme klinik açıdan da uygun kabul edilmiştir. Çalışmanın sonunda (8. hafta), “SANS” toplam skorları mirtazapin gurubunda plasebo gurubundan anlamlı ölçüde daha düşüktü (51.0’e karşı 39.0; $p<0.01$, F: 6.64, d.f: 1). Bundan başka mirtazapin ile tedavi edilen olgularda, “SANS” alt ölçeklerinden isteksizlik / apati (9.7’ye 6.3; $p<0.05$, F: 4.48, d.f: 1) ve anhedoni / asosyallik (10.6’ya 8, $p<0.05$, F: 5.49, d.f: 1) söz konusu olduğunda plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla düzelme sağlandı.

Sabit klozapin tedavisine mirtazapin eklenmesinin, dirençli negatif semptomları olan şizofrenik bir olgu gurubundaki, negatif semptomlar üzerinde yararlı bir etkisi olabileceğini göstermektedir.

Devam etmekte olan antipsikotik tedaviye antidepresan ilaç eklenmesi fluvoksamin (Hiemke ve ark., 1994), fluoksetin ve paroksetin (Spina ve ark., 1998; Spina ve ark., 2000) örneklerinde görüldüğü gibi antipsikotik ilaçların kan düzeylerini yükseltebilir. Tersine, 24 olguluk bir şizofreni gurubunda sürmekte olan antipsikotik tedaviye mirtazapin eklenmesi ile gerçekleştirilen (Zoccali ve ark., 2003) açık bir çalışmada, risperidon, olanzapin ve klozapinin kararlı durum plazma yoğunluklarında yalnızca belirgin olmayan, minimal değişiklikler ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, daha önce yapılmış olan ve 6 psikiyatrik olguda tedaviye mirtazapin eklenmesinin risperidon ve aktif metabolitinin plazma yoğunluklarını etkilemediğini gösteren açık, randomize olmayan, bir ön çalışmanın sonuçları ile de uyumludur (Loonen ve ark., 1999).

Mirtazapin ve atipik antipsikotikler arasında belirgin kinetik etkileşimin olmaması, negatif semptomlar üzerinde mirtazapin ile görülen tedavi edici etkinin, daha çok farmakodinamik bir mekanizma sonucunda olduğunu düşündürmektedir. Mirtazapin bir 5-$HT_{2A,C}$ ve 5-HT_3 antagonistidir ve merkezi olarak etkin presinaptik alfa-2 reseptör antagonizm özgüllüğü ve 5-HT_1 reseptörler üzerinden dolaylı agonistik özellikleri vardır. Benzer şekilde klozapinin farmakolojik profili 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ve 5-HT_3 reseptörleri ve alfa-1 reseptörlerde antagonistik (alfa-2 reseptörlerde daha az) ve 5-HT_{1A} reseptörlerinde agonistik etkinlik içerir. Hem 5-HT_{2A} hem de 5-HT_{2C} reseptörleri, dopaminerjik nörotransmisyonun baskılanarak düzenlenmesinde yer alır (Kapur ve Remington, 1996; Millan ve ark., 1998). Bu dopaminerjik nörotransmisyon mezokortikal dopaminerjik işlev üzerinde tonik ve fazik etki göstermektedir. Klinik verilerden gelen destek sınırlı olsa da, 5-HT_{1A} reseptörleri üzerindeki agonist etkinin 5-HT_{2A} reseptör antagonizmine (Meltzer ve Maes, 1995) benzer bir etki oluşturduğu düşünülmektedir. Ayrıca Arborelius ve arkadaşları (1996); 5-HT_{1A} agonistlerinin prefrontal kortekste dopamin çıkışını ayrıcalıklı olarak arttırabildiğini vurgulamışlardır.

Mirtazapin ile ve daha az oranda da klozapin ile gösterilen alfa-2 deki etkinliğe bakıldığında, alfa-2 antagonizmasının, presinaptik alfa-2 otoreseptörleri bloke ederek noradrenerjik iletiyi arttırdığı düşünülmektedir. Noradrenalin serotonerjik nöronlar üzerinde dual bir etki gösterir; yani hem alfa-2 ile düzenlenen bir etkiyle hipokampal serotonin salımını baskılar hem de alfa-2 ile düzenlenen bir etkiyle, serotonerjik dorsal rafe hücre ateşlemesini arttırır (De Boer, 1995). Mirtazapin serotonerjik nöronlar üzerindeki alfa-2 heteroreseptörleri bloke ettiği için, noradrenalinin serotonin salınımı üzerindeki inhibe edici etkisini önler (Fawcett ve Barkin, 1998). Diğer taraftan antipsikotik ilaçlar tarafından uyarılan mediyal prefrontal korteksteki dopamin salımının arttırılmasında, serotonerjik reseptörler yanında diğer reseptör alt tiplerinin de yer aldığı çok açıktır (Westerink ve ark., 2001).

Mediyal prefrontal korteksteki hücre dışı dopamin üzerinde tonik baskılayıcı bir etki gösterdiği için, alfa-2 reseptörün antipsikotik atipikliği açısından büyük olasılıkla önemli bir role sahip olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (Gresch ve ark., Yamamoto ve Novotney, 1998). Hayvan modellerinde, alfa-2 adrenoreseptör antagonizmasının özellikle mediyal prefrontal kortekste dopamin salımını arttırdığını gösteren kanıtlar vardır (Hertel ve ark., 1999a). Gerçekte bir alfa-2 adrenoreseptör antagonisti olan idaksodanın, seçici bir D_2 antagonisti olan raklopride eklenmesi mediyal prefrontal kortekste dopamin salımının belirgin bir artışıyla sonuçlanmıştır (Hertel ve ark., 1999b). Negatif

semptomlar muhtemelen mediyal prefrontal korteksteki azalmış dopaminerjik işlevle ilişkili olduğu için bu çalışma ve önceki araştırmalarda (Berk ve ark., 2001) gözlendiği üzere, mirtazapinin yararlı etkisi prefrontal korteksteki dopaminerjik iletiyi arttıran alfa-2 adrenoreseptör antagonizmasına bağlı olabilir.

Klozapin ve mirtazapinin serotonerjik reseptörlerden 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_3 ve alfa-2 adrenerjik reseptörler üzerinde benzer etkinliklerinin olması dikkat çekicidir. Mirtazapin ve klozapinin birlikteliği, negatif semptomların fizyopatolojisinde yer alan nörotransmitter sistemleri ve çeşitli reseptör alt grupları üzerine, birbirlerinin etkilerini arttırıcı etki yapabilir gibi görünmektedir.

Kaynaklar:

1. Andreasen N (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. Arch Gen Psychiatry 39:784-788
2. Andreasen N (1983). Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa:University of Iowa.
3. Andreasen N (1984). Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa:University of Iowa.
4. Arborelius L, Nomikos GG, Mareus M, Hertel P, Salmi P, Grillner P, et al (1996). The 5-HT1A receptor antagonist (S)-UH-301 augments the increase in extracellular concentrations of 5-HT in the frontal cortex produced by both acute and chronic treatment with citalopram receptor antagonist (S)-UH-301 augments the increase in extracellular concentrations of 5-HT in the frontal cortex produced by both acute and chronic treatment with citalopram. Naunyn-Schiedeberg's Arch Pharmacol 353:630-640.
5. Berk M, Ichim C, Brooks S (2001). Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms in schizophrenia: a double-blind randomized placebo controlled study. Int Clin Psychopharmacol 16:87-92.
6. Brar JS, Chengappa KNR, Parepally H, Sandman AR, Kreinbrook SB, Sheth SA, Ganguli R (1997). The effects of clozapine on negative symptoms in patients with schizophrenia with minimal positive symptoms. J Clin Psychiatry 9:227-234.
7. Buchanan RW, Carpenter WT (1994). Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. J Nerv Ment Dis 182:193-204
8. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Byrant N, Ball P, Breier A (1996). Fluoxetine augmentation of clozapine in the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 153:1625-1627.
9. Carpenter WT Jr (1996). The treatment of negative symptoms:pharmacological and metodological issues. Br J Psychiatry May (29):17-22.
10. Chong SA, Remington G (2000). Clozapine augmentation: safety and efficacy. Schizophr Bull 26:421-440.
11. DeBoer Th, Maura G, Raitieri M, de Vos CJ, Wieringa J, Pinder RM, et al. (1988). Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. Neuropharmacology 27:399-408.

12. DeBoer Th, Ruigt GSF, Berendsen HHG (1995). The IS-selective adrenoreceptor antagonist Org 3770 (mirtazapine, Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. Hum Psychopharmacol 10:107S-118S.
13. Evins AE, Goff DC (1996). Adjunctive antidepressant drug therapies in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. CNS Drugs 6:130-147.
14. Fawcett J, Barkin RL (1998). Review of the results of clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. J Affect Disord 51:267-285.
15. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E (1995). A placebo controlled trial of fluoxetine added to antipsychotics in patients with schizophrenia. Psychopharmacology 117:417-423.
16. Gresch PJ, Sved AF, Zigmond MJ, Finlay JM (1995). Local influence of endogenous norepinephrine on extracelluler dopamine in rat medial prefrontal cortex. J Neurochem 65:111-116.
17. Grinschpoon A, Valevski A, Moskowitz M, Weizman A (2000). Beneficial effect of the addiction of the 5-HT 2a/2C and a2 antagonist mianserin to ongoing haloperidol treatment in drug-resistant chronically hospitalized schizophrenic patients. Eur Psychiatry 15:388-390.
18. Hamilton M (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 6:278-296.
19. Hertel P, Nomikos GG, Svensson TH (1999a). Idazodan preferentially increases dopamine output in the rat medial prefrontal cortex at the nevre terminal level. Eur J Pharmacol 371:153-158.
20. Hertel P, Fagerquist M, Svensson TH (1999b). Enhanced cortical dopamine output and antipsychotic-like effects of raclopride by alpha 2 adrenoreceptor blockade. Science 286:105-107.
21. Hiemke C, Weighman H, Hartter S, Wetzel H, Muller H (1994). Elevated serum levels of clozapine after addition of fluvoxamine. J Clin Psychopharmacol 14:279-281.
22. Kapur S, Remington G (1996). Serotonin-dopamine interactions and its relevence to schizophrenia. Am J Psychiatry 153:466-476.
23. King DJ (1998). Drug treatment of the negative symptoms of schizophrenia. Eur Psychopharmacol 8:33-42.
24. Kraepelin E (1971). Dementia Praecox and Paraphrenia (original work publishedin 1919). New York,NY:Krieger.
25. Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J (1999). Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. J Pharmacol Exp Ther 288:774-781.
26. Linnér L, Wiker C, Wadenberg ML, Schalling M, Svensson TH (2002). Noradrenaline reuptake inhibition enhances the antipsychotic-like effect of raclopride and potentiates D2 blockage-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex of the rat. Neuropsychopharmacology 27:691-698.
27. Loonen AJM, Doorschot CH, Oostelbos MCJM, Sisten JMA (1999). Lack of drug interactions between mirtazapine and risperidone in psychiatric patients: a pilot study. Eur Psychopharmacol 10:51-57.
28. Meltzer HY (1989). Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine serotonin hypothesis of schizophrenia. Psychopharmacology 99:S18-S27.

29. Meltzer HY (1999). The role of serotonin in antipsychotic drug action. Neuropsychopharmacology 21:106-115.
30. Meltzer HY, Maes M (1995). Pindolol pretreatment blocks stimulation by metachlorophenylpiperazine of prolactin but not cortisol secretion in normal men. Psychiatry Res 58:89-98.
31. Milan MJ, Dekeyne A, Gobert A (1998). Serotonin (5HT)2C receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5HT release in the frontal cortex in vivo. Neuropsychopharmacology 37:953-955.
32. Möller HJ (1993). Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients. Efficacy problems and methodological difficulties. Eur Psychopharmacol 3:1-11.
33. Nomikos GG, Iurio M, Andersson JL, Kimura K, Svennson TH (1994). Systemic administration of amperozide, a new atypical antipsychotic drug preferentially increases dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. Psychopharmacology 115:147-156.
34. Overall JE, Gorham DR (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol Report 10:799-812.
35. Poyurovsky M, Koren D, Gonopolsky I, Schneidman M, Fuchs C, Weizman A, Weizman R (2003a). Effect of the 5HT2 antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients:an add-on, double-blind placebo-controlled study. Eur Neuropsychopharmacol 13:123-128.
36. Poyurovsky M, Epshtein S, Fuchs C, Schneidman M, Weizman A, Weizman R (2003b). Efficacy of low-dose mirtazapine in neuroleptic-induced akathisia: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. J Clin Psychopharmacol 23:305-308.
37. Silver H, Nassar A (1992). Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia. An add-on double blind placebo controlled study. Biol Psychiatry 31:698-704.
38. Silver H, Barash I, Aharon N, Kaplan A, Poyurovsky M (2000). Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 15:257-261.
39. Silver H, Nassar A, Aharon N, Kaplan A (2003). The onset and time course of response of negative symptoms to add-on fluvoxamine treatment. Int Clin Psychopharmacol 18:87-92.
40. Spina E, De Domenico P, Ruello C, Longobardo N, Citto C, Ancione M, et al. (1994). Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. Int Clin Psychopharmacol 9:281-285.
41. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Fabrazzo M, Monteleone P, Maj M, et al. (1998). Effect of fluoxetine on plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 13:141-145.
42. Spina E, Avenoso A, Salemi M, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia A (2000). Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine and sertraline. Pharmacopsychiatry 33:213-217.
43. Takahashi H, Sugita T, Higuchi H, Schimizu T (2002). Fluvoxamine augmentation in risperidone-resistant schizophrenia: an open trial. Hum Psychopharmacol Clin Exp 17:95-98.
44. Weinberger DR, Lipska BK (1995). Cortical maldevelopment, antipsychotic drugs and schizophrenia: a search for common ground. Schizophr Res 16:87-110.

45. Westerink BHC, Kawahara Y, De Boer P, Geels C, De Vries JB, Wikström V, et al. (2001). Antipsychotic drugs classified by their effects on the release of dopamine and noradrenaline in the prefrontal cortex and striatum. Eur J Pharmacol 412:127-138.
46. Wynchank D, Berk M (2003). Efficacy of nefazodone in the treatment of neuroleptic induced extrapyramidal side effects: a double-blind randomised paralel group placebo-controlled trial. Hum Psychopharmacol Clin Exp 18:271-275.
47. Yamamoto BK, Novotney S (1998). Regulation of extracellular dopamine by the norepinephrine transporter. J Neurochem 71:274-280.
48. Zocalli R, Muscatello MR, La Torre D, Malara G, Canele A, Crucitti D, et al. (2003). Lack of pharmacokinetic interaction between mirtazapine and the newer antipsychotics clozapine, risperidone and olanzapine in patients with chronic schizophrenia Pharmacol Res 48:411-414.
49. Zullino D, Delacrausaz P, Baumann P (2002). The place of SSRI's in the treatment of schizophrenia. Encephale 28:433-438.
50. Zoccali R , Muscatello MR, Cedroa C, Neri P, La Torre D , Spina E, Di Rosa AE, Meduri M (2004)The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol, 2:71-76.

NÖROLEPTİKLERİN YOL AÇTIĞI AKATİZİNİN TEDAVİ GİRİŞİMLERİ

Nöroleptiklerin yol açtığı akatizinin tedavisinde beta blokerler, benzodiyazepinler ve antikoklinerjikler önerilmektedir. Tedaviye yanıt vermeyenlerin ve yan etkilerinin çokluğu, "anti-NIA" tedavi alternatifleri konusunda araştırmaların yapılmasına neden olmaktadır. Son zamanlarda, belirgin bir 5-HT_{2A} antagonizmi gösteren ilaçlar (ritanserin, siproheptadin ve mianserin), nöroleptiklerin yol açtığı akatiziyi önleme etkisi tedavisinde etkili bulunmuştur (Poyurovsky M, Weizman A. 2001a; Fischel T ve ark 2001). Mirtazapin yapısal ve farmakolojik olarak mianserine benzemekte ve belirgin bir 5-HT_{2A} antagonizmi göstermektedir (deBoer T,1996) Mirtazapin tek bir olguda gösterildiği üzere nöroleptiklerin yol açtığı akatiziyi önleme etkisi üzerinde etkili idi (Poyurovsky M, Weizman A. 2001b). Poyurovsky M, ve ark 2003 çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada mirtazapinin nöroleptiklerin yol açtığı akatizinin önlemeye etkisi araştırmış ve faydalı olduğunu bulmuşlardır.

Mirtazapinin pozitif nöroleptiklerin yol açtığı akatiziyi önleme etkisi etkisi yakın zamanda yayınlanan mianserin (Poyurovsky M ve ark.1999) ve siproheptadin'in, yararlı nöroleptiklerin yol açtığı akatiziyi önleme etkisi etkilerini doğrulamaktadır (Fischel T ve ark 2001) Bu da 5-HT_{2A} reseptör baskılanmasının "nöroleptiklerin yol açtığı akatiziyi önleme etkisi etkisindeki olası rolünü desteklemektedir (Poyurovsky M, Weizman A. 2001a). Mirtazapin

aynı zamanda antihistaminik ve alfa-2 antagonistik etkinlik de gösterir, fakat bu özellikleri onun nöroleptiklerin yol açtığı akatiziyi önleme etkisi etkisini açıklamaz, çünkü histamin ve alfa-2 antagonistleri nöroleptiklerin yol açtığı akatiziyi önleme etkisinin tedavisinde etkisiz görünmektedir (Poyurovsky M, Weizman A 2001a). Atipik antipsikotikler oldukça düşük oranlarda ekstrapiramidal yan etkilere yol açsalar da proakatizik etkiden tamamen uzak değildirler bu da tedaviye yanıt eksikliği ya da tedaviye uyumsuzluğa neden olabilir. Atipik antipsikotiklerin yol açtığı akatizinin tedavisindeki 5-HT_2 antagonistlerin rolü daha ileri araştırmaları hak etmektedir.

Kaynaklar:

1. Poyurovsky M, Weizman A. Serotonin-based pharmacotherapy for acute neuroleptic-induced akathisia: a new approach to an old problem. BR J Psychiatry. 2001;179:4-8.
2. Fischel T, Hermesh H, Aizenberg D, et al. Cyproheptadine versus propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. J Clin Psychopharmacol. 2001;21:612-615.
3. deBoer T. The pharmacological profile of mirtazapine. J Clin Psychiatry. 1996;57 (suppl 4);19-26.
4. Poyurovsky M, Weizman A. Low dose mirtazapine ameliorates acute neuroleptic-induced akathisia [letter]. Am J Psychiatry. 2001;158:819.
5. Barnes TRE. A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry. 1989;154:672-676.
6. Poyurovsky M, Shargarodsky M, Fuchs C, et al. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT2 antagonist mianserin: double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry. 1999;174:238-242.
7. Poyurovsky M, Epshtein S, Fuchs C, Schneidman M, Weizman R, Weizman A. Efficacy of low-dose mirtazapine in neuroleptic-induced akathisia: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. J Clin Psychopharmacol. 2003 Jun;23(3):305-8.

Bölüm 40

NÖROLEPTİKLERE BAĞLI AKUT EKSTRAPİRAMİDAL SENDROMLAR

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ

Nöroleptik ilaçlar, hem akut hem de kronik psikoz tedavisinin temelini oluştururlar. 'Nöroleptik' terimi, bu ilaçların 'nöronları kontrol etmek' amacıyla kullanımlarına atfen 1950'li yıllardan kalmıştır (1). İlk başlarda nöroleptik ilaçların antipsikotik ve ekstrapiramidal motor yan etkilerinin aynı veya çok benzer dozlarda geliştiğine inanılırdı. Böylece bu olgu, 'nöroleptik eşik kavramı' olarak tanımlanmıştı. Bu hipotez, ekstrapiramidal sendrom (EPS) gelişen hastaların yeterli miktarda antipsikotik almış oldukları şeklinde pratiğe yansıdı. Antipsikotik ve EPS etkilerinin ayrılmaz biçimde bağlantılı oldukları kavramı zamanla geçerliliğini kaybetti. Bununla birlikte, geleneksel nöroleptiklerin oldukça dar bir terapötik indekse sahip oldukları aşikardır. Bu sebeple uygun dozdaki antipsikotik ilaçlardan fayda gören hastaların büyük bir kısmında motor yan etkiler de gelişir. Bu durum, geleneksel antipsikotik ilaçların karakteristik özelliği olmasına rağmen, atipik olarak adlandırılan yeni nesil antipsikotik ilaçlarda aynı durum geçerli değildir. Çünkü, belirgin biçimde daha az ekstrapiramidal yan etkileri vardır ve hemen hemen hiçbir şekilde prolaktin artışına yol açmazlar.

İlaçların sorumlu olduğu motor fonksiyon bozuklukları iki farklı zaman diliminde gelişebilir. Akut EPS, tedavinin ilk evrelerinde gelişir ve nöroleptik ilaç tedavisi devam ettiği sürece varlığını sürdürür. Geç diskinezi (GD) ise çok daha sonra, kronik nöroleptik tedavisi sırasında gelişir. GD genelde nöroleptik ilaçların en ciddi yan etkisi olarak görülürken, akut EPS hastaların minör uyumsuzlukları olarak kabul edilir. Ancak bu görüşün gözden geçirilmesinde fayda vardır, çünkü hastalarının çoğu (%50-75) EPS geçirmekte ve bu da ciddi düzeyde fiziksel ve zihinsel işlev bozukluğuyla sonuçlanmaktadır (2). Ayrıca, hastalar genelde EPS ile alakalı zihinsel ve fiziksel rahatsızlıklar yüzünden nöroleptik ilaçlara devam etmemektedirler. GD ise hastaların az bir kısmında (yaklaşık %20) görülmektedir. Belirtiler sıklıkla hafif seviyede ve hastanın farkına varamayacağı derecededir. Genelde hastaların çoğunda az miktarda rahatsızlık ortaya çıkar. GD'nin ağır formları daha seyrektir, ancak ciddi bozukluklara yol açabilir (2,3).

Nöroleptik ilaçların ilk kullanımlarından bu yana, EPS (akatizi, distoni ve

parkinsonizm) tespit edilmiştir. Bu hastalıklar tipik nöroleptik alan çoğu hastada meydana çıkmaktadır ve genelde aynı hastalığın aynı patofizyolojik nedene bağlı farklı görünümleri olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu sendromlar arasında bazı önemli farklar olması sebebiyle, bunları farklı vakalar olarak algılamak gereklidir.

Klinik Belirtiler

Akatizi

Akatizi, subjektif huzursuzluk veya sıkıntı hissi ile karakterize bir sendromdur. Bu hislere ilişkin objektif belirtiler de eşlik edebilir. Hastalar genelde akatiziyi kaygı, iç huzurun kaybı, gevşeyememe, gergin hissetme veya sinirlilik olarak dile getirirler. Huzursuzluğun gözle görülür belirtileri hızlı yürüme, gezinme, ayakta veya oturduğu yerde ileri geri sallanma, yerinde sayma, bacak bacak üzerine atma, pozisyonu bozma ve diğer basmakalıp amaçsız hareketlerdir. İçsel huzursuzluk hissini reddetmelerine karşın objektif huzursuzluk belirtileri gözlenen hastalara akatizi tanısı konulup konulamayacağı hakkında bazı tartışmalar vardır. İlk baştaki tanımlamada belirtildiği gibi akatizi tanısı için subjektif huzursuzluk hissi mutlaka bulunmalıdır. Subjektif huzursuzluk olmaksızın sadece objektif belirtilerin bulunması durumunda tablo 'psödoakatizi' olarak adlandırılmalıdır (4). Ancak bu ayrımın pratik veya çözümsel bir değeri olup olmadığı açık değildir. Birçok hasta, gezinme veya gözle görülür huzursuzluğu olmasına karşın, subjektif yaşantılarını ifade etmemektedir. Bazı hastalarda psikozun doğru bilgi toplanmasını engellediği düşünülebilir.

Akatizi, sık sık psikotik ajitasyon olarak yanlış tanımlanabilmektedir. Bu durum daha yüksek miktarda nöroleptik kullanımına ve akatizinin şiddetlenmesine yol açabilir. Akatizi antipsikotik tedavi başlandıktan birkaç saat veya gün sonra ortaya çıkar (5). Bu sendromdaki temel sorun, psikotik hastanın huzursuzluk ve rahatsızlık hislerini dile getirmede çektiği zorluk ve hislerini garip (bizar) ve sanrısal ifadelerle anlatmasıdır.

Akut Distoni

Akut distoni, kısa süreli ya da sabit postüre yol açan istem dışı kas kasılmaları ile karakterizedir. Bunlar arasında gövde ve uzuvların garip duruşları, okülojirik krizler, dilin dışarı çıkması, trismus, tortikollis ve laringeal-faringeal kasılmalar sayılabilir. Eğer bu belirtiler ilaç tedavisinin başlamasından veya

arttırılmasından sonra 7 gün içinde (genellikle ilk 24-48 saat içinde) oluşurlarsa, nöroleptiğe bağlı distoni ilk tanı olmalıdır. Distoni ilk birkaç günde sıklıkla izole veya dalgalı belirtiler gösterebildiğinden, bu alışılmadık olağan dışı belirtilere bazen histeri, yapay bozukluk veya nöbet gibi yanlış tanılar konabilir.

Parkinsonizm

İlaç kaynaklı ve idyopatik parkinsonizmler fenomolojik olarak benzerdir. İlaç kaynaklı parkinsonizm genelde devamlı ilaç tedavisini takip eden ilk birkaç gün veya haftada gelişir. Hastalığın her iki çeşidinde de klasik tremor, rijidite ve bradikinezi üçlüsü mevcuttur. Tremor ritmik olarak ileri geri hareketler şeklindedir ve istirahat halinde şiddetlenir. Rijidite asimetrik olabilir. Anlamanın en kolay yolu, uzuvları pasif olarak hareket ettirirken dişili çark veya kurşun boru şeklindeki direncin hissedilmesidir. Akinezi olarak da bilinen bradikinezide spontan hareketlerde azalma vardır. Bradikinezi genelde maske şeklinde yüz ifadesi, sesin motonlaşması, yürüyüş sırasında azalan asosiye kol hareketleri ve hareketi başlatma yetisinde azalma gibi belirtilerle kendini belli eder. Nöroleptiklere bağlı parkinsonizm tanısı bu üç belirtiden herhangi biri görüldüğünde konabilir. İdyopatik parkinsonizmde olduğu gibi, tek tarafta, simetrik veya her iki tarafta asimetrik olabilir.

Bradikineziyi psikozun negatif belirtileri, psikososyal çekilme ve depresyondan ayırt etmek çok önemlidir. Ancak çoğu zaman bunu başarabilmek oldukça güçtür ve nöroleptikleri birkaç hafta veya ay boyunca kesmedikçe tam bir ayırıcı tanı yapılamaz. Tavşan sendromu, perioral tremor ile karakterize nadir görülen bir yan etkidir (6,7). Nöroleptik tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve büyük ihtimalle ilaca bağlı parkinsonizmin değişik bir biçimidir. Çünkü bunda da parkinsonizmdeki tipik tremor hızı (3-6 Hz/cps) söz konusudur ve anti-EPS ilaçlara yanıt verir.

Patofizyoloji

Mevcut bilgiler, akut EPS patofizyolojisinde dopaminin kritik, asetilkolinin temel ve serotoninin kuramsal rol oynadığını işaret etmektedir.

Dopaminerjik Mekanizmalar

Halen pazarda bulunana tüm etkin nöroleptik ilaçların bazal gangliyonlardaki dopamin D2 reseptörlerini bloke etme özelliği olduğundan, dopamin fonksiyonundaki azalma, önerilen en yaygın akut EPS mekanizmasıdır.

Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları doğrultusunda, D2 işgalinin %75-80 gibi bir eşik değeri geçmesi halinde EPS'nin ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (8). Ancak eldeki bilgilerin hepsi EPS'nin D2 reseptör alt tipi aracılığıyla yönetildiği görüşünü desteklememektedir. Hayvan çalışmalarında dopamin D1 reseptör antagonizminin de distoni ve diğer akut EPS belirtilerine yol açtığı gösterilmiştir (9,10). Flupentiksol ve klozapin gibi bazı nöroleptiklerin hem D1 hem de D2 antagonist etkileri olmasına karşın, saf D1 antagonistlerinin bulunmaması EPS gelişiminde D1 ve D2 antagonizmi arasındaki ilişkinin ortaya konmasını engellemektedir. D1 reseptörlerini %55-65, D2 reseptörlerini ise biraz daha fazla oranda işgal eden klozapinin klinik olarak etkin dozlarıyla tedavi edilen hastalarda EPS gözlenmemektedir.

D4/D2 işgal oranı, bazı yeni antipsikotiklerdeki daha düşük EPS insidensine katkıda bulunan bir faktör olabilir. D4 reseptörlerinin, dopaminin aracılık ettiği GABAerjik nöronal aktivite düzenlemesinde rol oynamaları muhtemeldir (11).

Kolinerjik Mekanizmalar

Bazal gangliyonlardaki dopamin ve asetilkolin arasındaki karşılıklı denge ve antikolinerjik ilaçların EPS'yi yatıştırmadaki yüksek etkinlikleri, asetilkolinin EPS oluşumunda aracılık ettiği hipotezini desteklemektedir. Düşük EPS profiline sahip atipik ilaçların (klozapin ve olanzapin) muskarinik reseptörlere yüksek oranda ilgi göstermeleri de ayrıca bu mekanizmayı desteklemektedir.

Serotonerjik Mekanizmalar

EPS ile ilgili olarak, serotonin ve dopamin antagonizmi arasındaki ilişki henüz tam olarak çözülememiştir. Bununla birlikte yüksek 5-HT2 / D2 resptör blokaj oranının, yeni atipik nöroleptiklerde görülen düşük EPS insidensi için önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Çeşitli PET çalışmalarında, birçok atipik nöroleptikte (risperidon, olanzapin, klozapin, ketiapin ve ziprasidon) D2'ye kıyasla belirgin olarak yüksek oranda 5-HT2A işgali görüldüğü doğrulanmıştır (12-15). 5-HT2A reseptör blokajı ve EPS'de azalma (16) arasındaki ilişkinin yanında, bilişsel işlevler (17) ve negatif belirtilerdeki (18) düzelmelerde de, serotoninerjik mekanizmaların rolü büyüktür. Ayrıca 5-HT2A reseptörlerinin dopaminerjik iletiyle doğrudan etkileşimi söz konusudur. Bu reseptörlerin antagonize edilmesi aracılığıyla striatal dopaminerjik işlevin yenilenmesi (restorasyonu), EPS'nin düzelmesinde ve negatif belirtilerin iyileşmesinde kritik bir rol oynuyor gibi görünmektedir (19).

Akatizi en az anlaşılmış EPS'dir. Bu bozukluk ile ilişkili özgün bir nöroanatomik bölge gösterilememiştir. Ayrıca anti-EPS ilaç tedavisi diğer hastalıklara kıyasla akatizide çok daha az etkilidir (2,5). Propranolol gibi b-adrenerjik blokörler tüm hastaları olmasa da çoğunu etkin bir şekilde tedavi etmektedir (20). b-adrenerjik blokörlerin akatizi tedavisindeki etki mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Nöroleptiklere bağlı distoni sebebinin kaudat, putamen ve globus pallidus'taki dopamin reseptörlerinin nöroleptik ilaçlarla blokajını takiben ortaya çıkan hipo- veya hiperdopaminerjik durum olduğu ileri sürülmüştür (21). Ancak tek doz nöroleptik kullanımını takiben ikinci günde gözlenen distoniyi açıklamak güçtür. Görülen odur ki, distoni tepe noktasına ulaştıktan birkaç saat sonra azalan nöroleptik kan seviyesi ile ilişkilidir (22). Standart seviyeden yüksek nöroleptik kan düzeyleri de distoninin sebebi olabilir. Bu modelin bir zorluğu, birçok hasta, tedavinin başlamasını takiben 24-36 saat içerisinde bir tek dozdan daha fazla nöroleptik almaktadır. Böylece distoni bazen ilacın alınmasından sonra gelişen kandaki artış ve sonrasında metabolize edilmesiyle gelişen azalış arasında ortaya çıkmaktadır. Bu kompleks durum, endojen dopamin seviyesi ile reseptör blokaj derecesi arasında muhtemelen spesifik bir oran bulunduğunu göstermektedir. Nöroleptikler ve (bunların dopamin reseptörlerini bloke etmeleri sonucu feedback sistemi tarafından yüksek miktarda salgılanan) endojen dopamin aracılığıyla sağlanan reseptör blokajındaki nispi denge, distoninin patofizyolojisini anlamak açısından çok önemlidir. Son olarak, akatizide olduğu gibi, diğer nörotransmitter mekanizmaları da işe karışmış olabilir.

Nöroleptiklere bağlı parkinsonizmin nigrostriatal dopamin sistemlerinin bloke edilmesi ile geliştiği varsayılır. Nöroleptiklerin başlanmasından sonra belirtilerin birkaç gün gecikmesi, nöroleptikler tatbik edildikten birkaç saat sonra devreye giren akut reseptör blokaj mekanizması ile uyumlu değildir. Zamanla ilgili daha önemli bir faktör de, nöroleptik tedavisi sabit kalmasına rağmen, ilaca bağlı parkinsonizme birkaç ay içinde kısmi ya da tam tolerans gelişmesidir. Bu kademeli tolerans oluşumu, dopamin reseptör blokajının ikincil sonuçları olabilecek kompanzatuar süreçlerin önemini göstermektedir (23,24).

İlaca bağlı parkinsonizme karşı gelişen kişisel duyarlılığın mekanizması ise henüz açıklanamamıştır. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre, kadınların ilaca bağlı parkinsonizme ve geç diskinezi gibi diğer hareket bozukluklarına yakalanma riskleri daha fazladır. Bunu açıklamak için östrojene bağlı dopamin reseptör blokajı ileri sürülmektedir (25,26). Ancak bu cinsiyete bağlı yatkınlık diğer

çalışmalarda doğrulanmamıştır (27,28). Genetik bir etkileşimin de söz konusu olabileceği ortaya atılmıştır. Dopamin D3 reseptör geninin (DRD3) Ser9Gly varyantı için homozigot olan şizofrenlerde akut akatizinin, bu allel için homozigot olmayanlara kıyasla yaklaşık iki kat fazla görüldüğü tespit edilmiştir (29).

İlaca bağlı parkinsonizme karşı artmış kişisel duyarlılığın bir başka sebebinin de subklinik parkinson hastalığı olabileceği iddia edilmiştir (30). Buna destek verecek şekilde Rajput ve ark.nın (31) çalışmasında, ilaca bağlı parkinsonizm gelişen iki hastada Parkinson hastalığı ile uyumlu patolojik değişiklikler saptanmış ve ilacın bırakılmasını takiben bu değişiklikler tamamen düzelmiştir. Benzer şekilde Brooks (32,33), ilaca bağlı parkinsonizme duyarlı bireylerde putamende F18 işaretli dopa tutulumunun azaldığını bildirmiştir.

Epidemiyoloji

Yaygınlık - Sıklık

EPS'nin yaygınlığı %2-90 arasında değişmektedir (2). Duyarlı hasta gruplarında yaygınlık %100'e kadar çıkabilmektedir (34). EPS riski hasta, ilaç ve zaman faktörlerinden oldukça etkilenir. 1970'lerden 1990'lı yılların başlarına kadar yüksek potensli nöroleptiklerin bol ve yüksek dozlarda kullanımı EPS'nin yaygınlığını arttırmıştır (35). Ancak bu yaygınlık, EPS riski düşük yeni atipik nöroleptiklerin (klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin ve ziprasidon) artan kullanımı ve yüksek potensli bileşiklerin daha düşük dozlarda kullanımı sayesinde azalmaktadır. Distoni sıklığı 1950'lerde %2.3 iken (25) giderek artarak 1980'lerde %10'a kadar çıkmıştır (36).

Hastalara Ait Özellikler

Yaş, cinsiyet ve EPS öyküsü gibi faktörlerin hepsi hastada tedavi sırasında EPS gelişimini etkilemektedir. Yüksek dozlarda güçlü nöroleptikler kullanan genç erkekler akut distoniye daha yatkındırlar (10,37). İlaca bağlı parkinsonizm daha çok yaşlılarda görülürken, akatizi ise orta yaşlı kadınlarda biraz daha yaygındır (2,25,36). Yaş, kuşkusuz EPS'ye yatkınlık açısından önemli bir etkendir. Gençler ve çocuklar distoniye özellikle duyarlıdırlar, ancak yaşlılarda da nadiren görülebilmektedir. Çocuklarda ilaca bağlı distoni sıklıkla acil servislerde dopamin reseptör blokajı yapan antiemetiklerin (proklorperazin, prometazin, metoklopramid) dikkatsizce kullanımı sonucu görülmektedir. Hastada geçmişte EPS öyküsü bulunması, benzer ilaç ve benzer doz tekrarlandığında gelecekte de EPS gelişebileceğinin habercisidir. Önceden EPS

öyküsü mevcutsa, hastalığın tekrar ortaya çıkacağı yaklaşık %75-85 doğrulukla tahmin edilebilir (38,39).

İlaçlara Ait Özellikler

Akut EPS'yi nöroleptik ilaç tedavisinin parametreleri ile ilişkilendirmek karmaşık bir iştir. Tipik nöroleptiklerde, ilaç dozu ve EPS arasındaki doz-yanıt eğrisi genelde ters U şeklindedir. Bu yüzden düşük dozlar, ılımlı ve yüksek dozlara nispetle daha az EPS oluşturmaktadır. Ancak çok yüksek dozlar veya megadozlar da aynı şekilde daha az EPS'ye yol açmaktadır (2,36). Nöroleptiklerin birden çok nörotransmitteri etkilemesinin de EPS oranlarına büyük etkisi vardır. Dopamin blokajı, asetilkolin, serotonin, histamin, norepinefrin ve diğer reseptörler arasındaki nispi denge kuşkusuz önemlidir. Yüksek potensli ilaçların (ör. haloperidol, flufenazin) düşük antikolinerjik etkinlikleri vardır ve EPS oluşturma ihtimalleri, antikolinerjik etkileri fazla olan düşük potensli ilaçlardan (ör. klorpromazin, tiyoridazin) daha fazladır.

Atipik nöroleptiklerin tipik nöroleptiklere oranla EPS oluşturma insidensleri ve yol açtıkları EPS'nin şiddeti daha azdır. Atipik nöroleptikler de kendi aralarında EPS oluşturma riski açısından farklılık gösterirler. Bir uçta en yüksek riske sahip haloperidol ve diğer klasik potent nöroleptikler dururken, bunu sırasıyla risperidon, olanzapin, sertindol, ziprasidon ve ketiapin izler. Klozapin ise bu spektrumun en düşük riski temsil eden diğer ucunda bulunur. EPS riski açısından düşük potensli antipsikotiklerle atipikleri doğrudan karşılaştıran çalışmalar bulunmadığından, bu iki grubun mukayeseli yorumunu yapmak henüz mümkün görünmemektedir.

Farklı antipsikotikler kullanan çeşitli hasta gruplarında yapılan PET çalışmalarına dayanarak (8,40), D2 resptörlerinin işgal oranına göre klinik yanıt ve ekstrapiramidal yan etki eşiğinin ayırt edilebileceği ileri sürmüştür. Haloperidol kullanılarak yapılan güncel bir çalışmada (41) D2 resptörlerinin %78'inden fazlasının işgal edildiği hastaların çoğunda EPS ortaya çıkarken, %78'den daha azının işgal edildiği hastalarda EPS izlenmemiştir. Buradan yola çıkarak, haloperidol gibi tipik bir antipsikotikle bile D2 işgalinin optimize edilmesi durumunda ekstrapiramidal yan etkiler oluşmaksızın antipsikotik etki elde edilebileceği ileri sürülmüştür. Yüksek oranda D2 işgali ve ekstrapiramidal yan etkiler arasındaki bu ilişki, SPECT tekniği kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarla da desteklenmiştir (42-45). Tipik olsun, atipik olsun tüm antipsikotikler belirli bir miktar D2 reseptör blokajı yaparlar. Ancak reseptör işgalinin kinetiği ve ulaştıkları sınırlar (üst ve alt) açısından farklılık gösterirler.

Atipik Nöroleptiklerin EPS Profilleri

EPS açısından klozapin en düşük potansiyele sahip ajan gibi görünmektedir ve birçok çalışmada alışılagelmiş klozapin dozlarında EPS gözlenmemiştir (46). Klozapinin bu üstün EPS profilinin altında, ilaç alımından 12 saat sonra %60'ın altında olan düşük D2 işgal oranı yatmaktadır (14,15,47).

Risperidonun orta düzeyde (klasik antipsikotiklerle klozapinin arasında) bir EPS profili vardır (48). Çeşitli dozlarda verilen risperidonun plasebo ve haloperidol ile karşılaştırıldığı en az üç geniş ölçekli kontrollü çalışmada, günde 6 mg'a kadar risperidon ile tedavi edilen hastalardaki EPS sıklığının, plasebo grubu ile hemen hemen aynı ve haloperidol (10-20 mg/gün) ile tedavi edilen hastalardan düşük olduğu bulunmuştur (49-51). Bu yüzden günlük dozun 5 mg'ın altında tutulduğu hastaların çoğunda EPS oluşumu engellenebilmektedir.

Çift kör bir çalışmada (52,53) olanzapin (17.2 mg/gün) ile EPS sıklığının, risperidondan (7.2 mg/gün) daha az olduğu bulunmuştur. EPS insidensi doza bağımlıdır ve 12.5-17.5 mg/gün dozlarında, 7.5-12.5 mg/gün doz aralığında olandan daha yüksektir (54,55). Hem risperidon hem de olanzapin, ancak %65 veya daha fazla D2 reseptör işgali oluşturdukları dozlarda iyi bir antipsikotik etki gösterirler (14,41,42,44,47).

Ketiapin, klorpromazine (51) ve haloperidole (56) oranla daha düşük oranda EPS oluşturan diğer bir atipik antipsikotiktir. İki farklı çalışmada EPS profili plaseboya benzer bulunmuştur (57,58). Ketiapinin düşük EPS profili, serotonerjik mekanizmalardan ziyade muhtemelen klozapine benzeyen düşük D2 afinitesine ve antiadrenerjik aktivitesine bağlıdır. Ketiapinin ayrıca histaminik reseptörlere de belirgin bir etkisi vardır.

Sertindolün de çok düşük bir EPS profili vardır. Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada EPS sıklığı plaseboya benzer bulunmuştur (59). Sertindolün D2, 5-HT2A ve a1 reseptörlerine güçlü bir afinitesi vardır ve düşük EPS eğiliminden hem serotonerjik, hem de adrenerjik mekanizmalar sorumlu olabilir.

Ziprasidonun sertindole benzer bir reseptör profili vardır, ancak D2 afinitesi biraz daha azdır. Bu ilaç hem kısa hem de uzun vadeli klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Ortaya çıkan EPS'ler hafif düzeyde ve seyrektir ve akatiziye hemen hemen hiç rastlanmamıştır.

Şimdiye kadar atipik antipsikotiklerdeki düşük EPS profili için, düşük D2 işgali,

artmış 5-HT2 işgali, a1 reseptör antagonizması, D4 reseptörlerine afinite ve antimuskarinik aktivite (M1) gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür. Ancak çok güncel bir gözden geçirmede (60) atipik antipsikotik etkilerin, multireseptör hipotezinin aksine, büyük ihtimalle sadece D2 reseptörünün uygun biçimde modüle edilmesi sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bu görüşe göre, diğer reseptörlerin bloke edilmesi ne gerekli ne de yeterli koşuldur. Tipik ya da atipik tüm antipsikotikler, belli bir miktar D2 reseptörünü bloke ederler. Ancak, reseptör işgalinin kinetiği ve işgalin zirve-taban ilişkisi açısından farklılık gösterirler. Tipik veya atipik tüm antipsikotikler, D2 reseptörlerini %78-80'in üzerinde işgal ettikleri taktirde ekstrapiramidal yan etkilere yol açarlar. Klozapin ve ketiapin bu D2 işgal sınırını hiç geçmediklerinden ekstrapiramidal yan etkilere neden olmazlar. Diğer taraftan olanzapin ve risperidon bu eşik değeri doza bağımlı bir şekilde geçerler ve ekstrapiramidal yan etkilere doza bağımlı bir biçimde sebep olurlar. Son bilgiler ışığında, D2 reseptörlerinden hızlı ayrılma (fast dissociation) özelliğinin, atipik antipsikotiklerdeki düşük EPS profilini daha iyi açıklayabileceği bildirilmektedir.

Tedavi

Değerlendirme Aşaması

Her EPS türünün oldukça karakteristik bir süreci vardır. Akatizi, nöroleptik alımını takip eden birkaç saat veya birkaç gün içinde başlar. Akatizinin seyri, beyindeki ilaç kan düzeyinin zaman içindeki değişimi ile oldukça iyi uyuşmaktadır. Çalışmalar, D2 reseptör işgalinin zirveye ulaşmasıyla akatizi arasında paralellik olduğunu göstermektedir (61,62). Nöroleptik alımını veya hızlı doz artımını takiben 96 saat içinde başlayan akut distoninin, ne nöroleptik kan seviyesi ne de beyindeki dopamin respetör işgali ile tutarlı bir korelasyonu bulunmamaktadır. Parkinsonizm, nöroleptik tedaviye başlandıktan sonra birkaç gün ila birkaç hafta içinde ortaya çıkar (25). Akut EPS hastaların çoğunda birkaç hafta veya ay içinde zamanla kendiliğinden azalabileceği için, hastaların hepsi için uzun zamana yayılmış anti-EPS ilaç tedavisi gerekli olmayabilir.

Tedavi Stratejileri

Nöroleptiklere bağlı olarak oluşan EPS için 3 ayrı tedavi stratejisi mevcuttur:

1. Başlangıç profilaksisi
2. Tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan belirtilerin tedavisi
3. Uzamış profilaksi

Anti-EPS ilaçlarla başlangıç profilaksisi tartışmalı bir konudur. Konunun taraftarları, profilaksinin potansiyel olarak tehlikeli distonik epizotları önlediğini ve tanı konulamayacak kadar hafif bradikinezi ve akatizi formlarını otomatik olarak tedavi ettiğini ileri sürmektedirler. Konunun karşıtları ise bu ilaçların, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, bellek bozukluğu ve deliryum riski gibi kendilerine has yan etkileri olduğu savunmaktadırlar. Bu sebeple profilaksi, akut EPS gelişme ihtimali olmayan hastaları bu ilaçların yan etkilerine maruz bırakmaktadır. Her iki yaklaşımın da dogmatik olarak tüm hastalara uygulanması, tedavide maksimum sonucun alınmasını engellemektedir. Bunların yerine en uygunu, iyi düşünülmüş, risk faktörlerini gözeten bir tedavi yaklaşımıdır.

Nöroleptiklere bağlı olarak ortaya çıkan akut EPS'yi, anti-EPS ilaçlarla tedavi etmek standart uygulamadır. Tüm antikolinerjik ve antihistaminikler aşağı yukarı aynı derecede etkilidirler. Prodopaminerjik bir ilaç olan amantadin de eş etkinliğe sahiptir ve daha az antikolinerjik yan etkisi vardır. Bu ilaç böbrek hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü birincil olarak böbrek aracılığıyla vücuttan atılmaktadır.

Uzamış profilaksi de (anti-EPS ilaçların üç aydan fazla kullanılması) tartışmalıdır. Bu tedavi yaklaşımı, ya başlangıç profilaksisinin uzatılmasıyla, ya da etkin ilaç tedavisinin sürdürülmesi ile gerçekleştirilir. Hastaların periyodik olarak takibi gereklidir. Başlangıçta EPS gelişen birçok hastada, zamanla EPS'ye karşı tolerans meydana gelebileceği için uzun süreli anti-EPS ilaç tedavisine gerek olmayabilir.

Akut Ekstrapiramidal Sendromların Tedavisi

Nöroleptik kullanımından sonra oluşan EPS tedavisindeki bazı önemli noktalar Tablo1'de algoritma şeklinde verilmiştir. Nöroleptik tedaviye başlamadan evvel dikkatli bir psikiyatrik ve nörolojik değerlendirme yapılması klinik açıdan önemlidir, çünkü bu değerlendirme hem o anki hem de daha sonra gelişebilecek potansiyel değişiklikler için referans olarak görev yapar. Başlangıç profilaksisi uygulamanın mantıklı olduğu durumlar şunlardır:

1. Yüksek EPS riski
2. Önceden tespit edilmiş EPS'ye yatkınlık
3. EPS'nin beklenen zararlı sonuçlarının olması (2)

Hastaya ait özellikler (yaş, cinsiyet, EPS öyküsü), ilaca ait özellikler (doz, potens, intrensek antikolinerjik etki) ve zaman faktörü dikkate alınarak akut

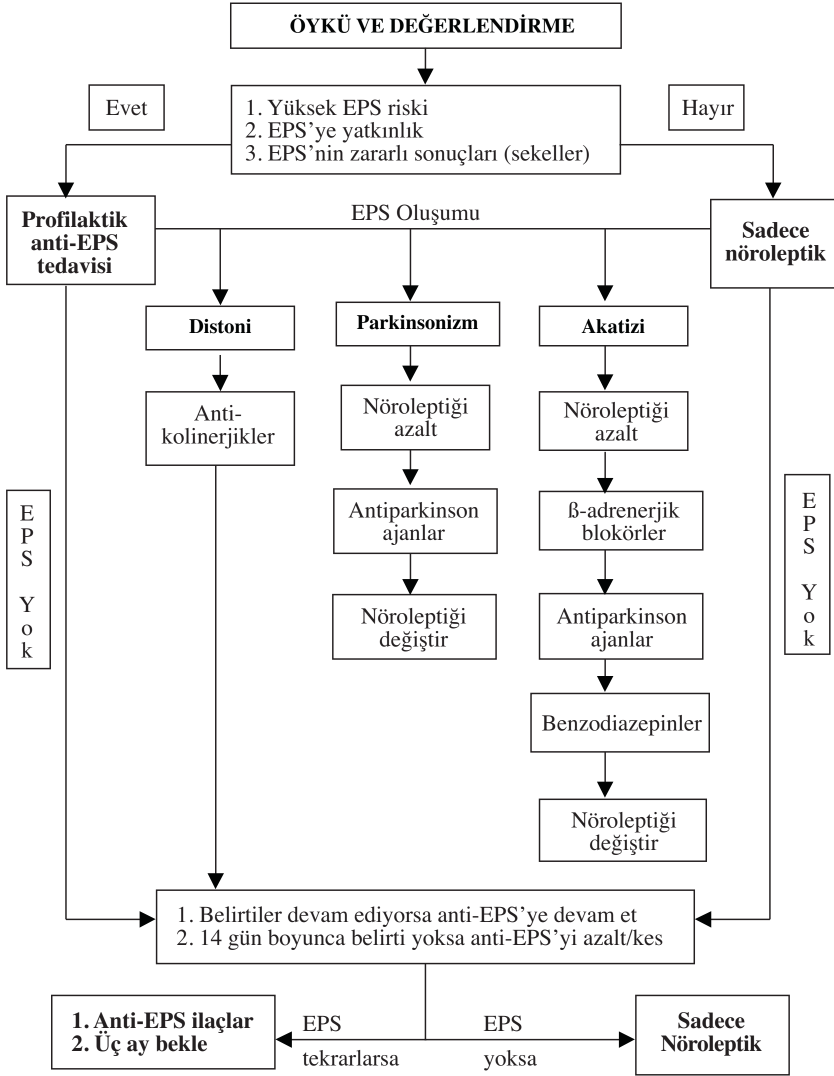
EPS gelişme riski yaklaşık olarak tahmin edilebilir. Akut distonik reaksiyonların, gelecekteki ilaç uyumu açısından önemli psikolojik etkileri olabilir. Dış güçlerin kendisini kontrol ettiğine inanan paranoid hastalarda, kontrolleri dışında ve beklemedikleri akut distonik reaksiyonlar geliştiği taktirde bu düşünceler pekişebilir.

Yüksek riskli hastalarda, nöroleptik tedavinin ilk 7-10 gününde başlangıç profilaksisi uygulanması rasyonel bir yaklaşımdır. Daha sonra anti-EPS ilaç kademeli olarak azaltılabilir ve sonunda EPS gelişmediği taktirde kesilebilir. Bugün için başlangıç profilaksisi uygulamasının etkinliği kabul edilmiş durumdadır. Çeşitli çalışmalarla anti-EPS ilaçların akut distoni ve diğer EPS oranlarını azalttığı ispatlanmıştır (2,36,37,63). Diğer taraftan EPS riskinin düşük olduğu durumlarda nöroleptiklerle birlikte başlangıç profilaksisine başlanmamalıdır, çünkü anti-EPS ilaçların yan etkilerine bağlı zararlar, sağlayacakları faydadan ağır basmaktadır.

Antipsikotiklere bağlı EPS'nin anti-EPS ilaçlarla tedavi edilmesi, standart hale gelmiş bir tedavi yaklaşımıdır. Antikolinerjikler (benztropin, biperiden) veya antihistaminikler (difenhidramin) özellikle parenteral uygulamayı takiben çok kısa sürede belirtilerde iyileşmeye yol açarlar. Yarım saat arayla art arda yapılan üçüncü enjeksiyondan sonra da bir düzelme olmazsa distoninin muhtemel diğer sebepleri araştırılmaya başlanmalıdır. Belirtilerin kaybolmasıyla tanı doğrulanırsa, oral antikolinerjiklerle tedavi sınırlı bir süre devam edebilir. Nöroleptik dozunun azaltılmasına rağmen, antikolinerjik tedavi azaltıldığında veya kesildiğinde belirtiler tekrar başlarsa, EPS riski düşük olan başka bir nöroleptiğe geçilmelidir. Antikolinerjik yan etkilerin riskli olduğu bireylerde amantadin gibi dopamin agonistlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (64).

İlaca bağlı parkinsonizmin tedavisinde önceliklere göre düzenlenmiş basamaklı tedavi yaklaşımı söz konusudur. Nöroleptik dozunun azaltılması tercih edilen yaklaşımdır. Ancak psikotik alevlenme yaşayan birçok hasta için bu yol pratik değildir. Bu sebeple anti-EPS bir ajanın eklenmesi bir sonraki ve mantıklı alternatiftir. Farklı yan etki profiline sahip değişik bir nöroleptiğe, örneğin tipik bir antipisikotikten atipik bir antipsikotiğe ya da bir atipikten başka bir atipiğe geçmek de bir seçenektir. Ancak bu genellikle gerekli değildir ve tedaviyi geciktirir. Gerektiğinde difenhidramin veya antikolinerjikler yüksek miktarda kullanılabilir.

Tablo 1: Akut EPS tedavisi için bir algoritma (65)



Akatizi, tedavisi en zor EPS'dir. Akatizi için bu kadar çok tedavi yaklaşımının olması, hiçbirinin tam olarak etkili olmadığının göstergesidir. Parkinsonizmde olduğu gibi tercih edilen strateji, nöroleptik dozunun azaltılmasıdır. Klinik olarak bu mümkün değilse, propranolol (30-120mg/gün) gibi kan-beyin bariyerini geçen bir b-adrenerjik blokör sıklıkla etkili olur (5,20). Bundan sonuç

alınmazsa standart antikolinerjik veya antihistaminik ajanların kullanılması düşünülebilir. Son seçenek olarak benzodiazepinlere geçmek bazı hastalar için fayda sağlayabilir. Bu stratejinin seçiminde dikkatli olunmalıdır, çünkü bu sınıftaki ilaçların bağımlılık ve kötüye kullanım gibi potansiyel riskleri mevcuttur. Son olarak, düşük EPS profili olan farklı bir nöroleptiğe (ör. sertindol, ketiapin, ziprasidon) geçmek pratik bir alternatif olabilir.

Hastaların büyük bölümünde anti-EPS tedavisinin uzatılması gerekebilir. Ne yazık ki, çoğu hasta iyileşse de belirtiler tamamen kaybolmamaktadır. Bu yüzden hastalar hem nöroleptik hem de anti-EPS ilaçlara süresiz olarak devam ederler. Bununla birlikte EPS kaybolduğunda bu belirtileri kontrol eden ilaçlar azaltılmalı ve sonlandırılmalıdır. EPS tekrarlarsa ilaca yeniden başlanmalıdır. 1980'den beri yayınlanan uzamış profilaksi çalışmalarının gözdem geçirilmesi sonucu, hastaların %35-90'ının bu tedavi stratejisinden fayda gördüğü tespit edilmiştir (2).

Nöroleptiklerin düşük dozlarda verilmesi halinde, anti-EPS ilaçlar üzerine yapılan uygun endikasyon tartışmaları azalacaktır. Yüksek doz nöroleptik kullanımının her zaman standart dozlardan daha fazla yarar sağladığına dair güçlü bir kanıt bulunmaması (66), düşük doz nöroleptik kullanma akımını güçlendirmektedir. Bundan da daha az EPS ve daha az anti-EPS ilaç isteyen hastalar yararlanacaklardır.

EPS tedavisiyle ilgili Tablo 1'de verilen algoritma, en az riskle en çok verim almaya yönelik dengeli bir strateji sunmaktadır. Bu yaklaşım, uygulamacıyı katı bir 'ya hep ya hiç' tedavi yaklaşımına hapsetmek yerine, tüm verileri göz önüne alarak tedavide esnek kararlar almaya teşvik etmektedir. Mevcut tüm verilerin göz önüne alınması halinde kimde EPS ortaya çıkabileceği, kimin profilaksiden yarar görebileceği veya hangi hastada profilaksi için beklenmesi gerektiği makul ölçülerde kestirilebilir.

EPS oranları, hangi nöroleptiğin kullanılacağına karar vermede tek belirteç değildir. Bu sendromlar hastaların çoğunda anti-EPS ilaçlar ile giderilebilmektedir. Nöroleptik seçerken ayrıca hipotansiyon, antikolinerjik etkiler, fotosensitivite, lökopeni ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk oluşturan kilo alma, glukoz toleransında bozulma ve hiperlipidemi (özellikle trigliseridler) gibi yan etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin klozapinin EPS profili çok düşük olmasına rağmen, antikolinerjik etkisi yoğundur ve hastaların %1'inde agranülositoza yol açar. Ayrıca bazı atipiklerde (olanzapin, risperidon, ketiapin ve sertindol) olduğu gibi kilo artışı

ve glukoz toleransında bozulmadan da sorumludur. Atipik nöroleptik alan hastalarda diabetes mellitus ve glukoz tolerans bozukluğu riski tipik nöroleptik kullananlardan iki kat fazladır (67-69).

Kaynaklar

1. Deniker P. Introduction of neuroleptic chemotherapy into psychiatry. In: Ayd F, Blackwell B, editors. Discoveries in Biological Psychiatry. Baltimore: Ayd Medical Comminication, 1984: 155-164.
2. Casey D, Keepers GA. Neuroleptic side effects: acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In: Casey D, Christensen A, editors. Psychopharmacology: Current Trends. Berlin: Springer Verlag, 1988: 74-93.
3. Gardos G, Cole J, Salomon M, Schniebolk S. Clinical forms of severe tardive dyskinesia. American Journal of Psychiatıy 1987; 44:895-902.
4. Barnes T, Braude W. Akathisia variants and tardive dyskinesia. Archives of General Psychiatry 1985; 42:874-878.
5. Adler L, Angrist B, Reiter S, Rotrosen J. Neuroleptic induced akathisia: a review. Psychopharmacology 1989; 97: 1-11.
6. Villeneuve A. The Rabbit Syndrome: a peculiar extrapyramidal reaction. Canadian Psychiatric Association Journal 1972; 17:69-72.
7. Casey, D. The Rabbit Syndrome. In: Joseph A, Young R, editors. Disorders of Movement in Psychiatry and Neurology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 139-142.
8. Farde L, Nordstrom A, Wiesel E, et al. Positron emission tomographic analysis of central D1-dopamine and D2-dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side-effects. Archives of General Psychiatry 1992; 49: 538-544.
9. Gerlach J, Casey D, Kistrup K, Lublin H. Dopamine Dl and D2 receptor functions in acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In: Belmaker R, Sandler M, Dahlstrom A, editors. Progress in Catecholamine Research. Part C. Clinical Aspects: Neurology and Neurobiology, 1988: 42C.
10. Casey D. Acute neuroleptic-induced dystonia. In: Joseph A, Young R, editors. Disorders of Movement in Psychiatry and Neurology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 106-110.
11. Seeman, PR, Corbett, Van Tol H. Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D2 receptors or are selective for D4 receptors. Neuropsychopharmacology 1997;16:93-110.
12. Nyberg S, Nakashima Y, Nordstrom AL, Halldin C, Farde L. Positron emission tomography of in vivo binding characteristics of atypical antopsychotic drugs: review of D2 and 5-HT2 receptor occupancy studies and clinical response. British Journal of Psychiatry 1996; 168 (Suppl. 29): 40-44.
13. Nyberg S, Farde L, Halldin C. 5-HT2 and D2 dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. Neuropscyhopharmacology 1997;16:1-7.
14. Kapur S. A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging. Molecular Psychiatry 1998; 3:135-140.
15. Kapur S, Zipurski R, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1999;156:286-293.

16. Bersani G, Grispini A, Marini S, et al. 5-HT2 antagonist ritanserin in neuroleptic-induced parkinsonism: a double-blind comparison with orphenadrine and placebo. Clinical Neuropharmacology 1990;13:125-137.
17. Gallhofer B, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gruppe H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptics drugs. European Neuropsychopharmacology 1996; 6:2-13; 20.
18. Davies J, Janicak P. Risperidone: a new, novel (and better?) antipsychotic. Psychiatry Annals 1996; 26, 78-87.
19. Pehek E. Local infusion of the serotonin antagonist ritanserin or ICS 205,930 increases in vivo dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. Synapse 1996; 24:12-18.
20. Lipinski J, Zubenko G, Cohen B, Barreira P. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. American Journal of Psychiatry 1984; 141; 412-415.
21. Rupniak N, Jenner P, Marsden C. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. Psychopharınacology 1986; 88:403-419.
22. Garver D, Davis J, Dekirmenjian H, et al. Dystonic reactions following neuroleptics: time course and proposed mechanisms. Psychopharsnacology 1976; 47:199-201.
23. Casey D. Tardive dyskinesia. In: Meltzer H, editor. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. New York: Raven Press, 1987: 1411-1419.
24. Casey D. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. Schizophrenia Research 1991; 4:109-120.
25. Ayd F. A survey of drug induced extrapyramidal reactions. Journal of the American Medical Association 1961; 175:1054-1060.
26. Glazer W, Naftolin E, Moore DC, Bowers MB, MacLusky NJ. The relationship of circulating estradiol to tardive dyskinesia in men and post-menopausal women. Psychoneuroendocrinology 1983; 8:429-434.
27. Kennedy PH, Hershon HI, McGuire R. Extrapyramidal disorders after prolonged phenothiazine therapy. British Journal of Psychiatry 1971; 118:509-518.
28. Moleman P, Schmitz P, Ladee G. Extrapyramidal side-effects and oral haloperidol: an analysis of explanatory patient and treatment characteristics. Journal of Clinical Psychiatry 1982; 43:492-496.
29. Eichhammer P, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, et al. Association of dopamine D3 receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's Study on DRD3 and tardive dyskinesia. American Journal of Medical Gerıetics 2000; 96:187-191.
30. Duvoisin R. Problems in the treatment of parkinsonism. Advances in Experimental Medical Biology 1977; 90:131-l55.
31. Rajput A, Rozdilsky B, Hornykiewicz O, et al. Reversible drug-induced parkinsonism: clinicopathologic study of two cases. Archives of Neurology 1982; 39:644-646.
32. Brooks D. Detection of preclinical Parkinson's disease with PET. Neurology 1991; 4l:(Suppl. 2):24-27.
33. Brooks DJ. Functional imaging in relation to parkinsonian syndromes. Journal of Neurological Science 1993; 115:1-17.
34. Ganzini L, Heintz R, Hoffman W, Casey D. Acute extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated elders: a pilot study. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 1991; 4:222-225.
35. Casey D. Extrapyramidal syndromes: epidemiology, pathophysiology and the diagnostic dilemma. CNS Drugs 1996; 5 (Suppl. 1):1-12.

36. Keepers G, Clappison V, Casey D. Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. Archives of General Psychfatry 1983; 40:1113-1117.
37. Boyer W, Bakalar N, Lake C. Anticholinergic prophylaxis of acute haloperidol-induced dystonic reactions. Journal of Clinical Psychopharmacology 1989; 7:164-166.
38. Keepers G, Casey D. Prediction of neuroleptic-induced dystonia. Journal of Clinical Psychopharmacology 1987; 7:342-344.
39. Keepers G, Casey D. Use of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms to predict future vulnerabiliry to side effects. American Journal of Psychiatry 1991; 148:85-89.
40. Nordstrom, AL, Farde L, Wiesel RA, et al. Central D2 dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. Biological Psychiatry 1993; 33:227-235.
41. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2000; 157:514-520.
42. Scherer J, Tatsch K, Schwarz J, et al. D2 dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. Acta Psychiatrica Scandinavica 1994; 90:266-268.
43. Schlegel S, Schlosser R, Hiemke C, et al. Prolactin plasma levels and D2 dopamine receptor occupancy measured with IBZM- SPECT Psychopharmacology 1996; 124:285-287.
44. Knable M, Heitız A, Raedler T, Weinberger D. Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. Psychiatry Research: Neuroimaging 1997; 75:91-101.
45. Schroder J, Silvestri S, Bubeck B, et al. D2 dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizophrenia: follow-up study with I-123-iodobenzamide single photon emission computed tomography in the drug-naive state and after neuroleptic treatment. Biological Psychiatry 1998; 43:660-665.
46. Kurz M, Hummer M, Oberbauer H, Fleischhacker W. Efficacy of medium-dose clozapine for treatment-resistant schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1995; 152:1690-1691.
47. Tauscher J, Kufferle B, Asenbaum S, et al. In vivo I-123 IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol. Psychopharmacology (Berlin) 1999; 141:175-181.
48. Miller C, Mohr F, Umbrich D, et al. The prevalence of acutf extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. Journal of Clinical Psychiatry 1998; 59:69-75.
49. Marder S. Risperidone: clinical development - North American results. Clinical Neuropharmacology 1992; 15 (Suppl. 1).
50. Chouinard G, Jones B, Remington G, et al. A Canadian multicentre placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. Clinical Psychopharmacology 1993; 13:25-40.
51. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double blind, parallel group study versus haloperidol. British Journal of Psychiatry 1995; 166:712-726.
52. Tran P, Blin O, et a1. Olanzapine versus haloperidol: acute phase of the international double-blind olanzapine trial. European Neuropsychopharmacology 1997; 7:125-137.

53. Tran P, Hamilton S, Kuntz A, et al. Double blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. Journal of Clinical Psychopharrııacology 1997; 17:407-418.
54. Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. Psychopharmacology (Berlin) 1996; 124:159-167.
55. Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of North American double-blind olanzapine trial. Neuropsychopharmacology 1996; 14:111-123.
56. Fleischhacker W, Link C, Hurst B. ICL 204,636 (Seroquel): a putative new antipsychotic: results from Phase III trials. Schizophrenia Research 1996; 18:132.
57. Arvanitis L, Miller B. Multiple fixed dose of 'Seroquel' (quetiapin) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. Biological Psychiatry 1997; 42:233-246.
58. Small J, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in the patient with schizophrenia: a high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Archives of General Psychiatry 1997; 54:549-557.
59. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, Kardatzke D, Sebree TB. A randomized, controlled dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. Advances in Biochemical Psychopharmacology 1996; 19:255-266.
60. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamin D2 receptor explain the action of arypical antipsychotics? A new hypothesis. American Journal of Psychiatry 2001; 158:360-369.
61. Farde L. Selective D1 or D2 dopamine receptor blockade induces akathisia in humans: a PET Study with [11C] SCH 23390 and [11C] raclopride. Psychopharnıacology 1992; 107:23-29.
62. Nordstrom AL, Farde L, Halldin C. Time course of D2 dopamine receptor occupancy examined by PET after single oral doses of haloperidol. Psychopharmacology 1992; 106:433-438.
63. Sramek J, Simpson G, Morrison R, Heiser J. Anticholinergic agents for prophylaxis of neuroleptic-induced dystonic reactions: a prospective study. Journal of Clinical Psychiatry 1986; 47:305-309.
64. McEvoy J, McCue M, Freter S. Replacement of chronically administered anticholinergic drugs by amantadine in out-patient managment of chronic schizophrenia. Current Therapy 1987; 9:429-433.
65. Casey D. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In Hirsch SR, Weinberger DR editors. Schizophrenia. 1st ed. Oxford: Blackwell Science, 1995: 546-565.
66. Baldessarini R, Cohen B, Teicher M. Significance of neuroleptic dose and plasma level in pharmacological treatment of psychosis. Archives of General Psychiatry 1988; 45:79-91.
67. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. Journal of Clinical Psychiatry 1998; 59:294-299.
68. Goldstein LE, Sporn J, Brown S, et al. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. Psychosomatics 1999; 40:438-443.
69. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. Annual Review of Medicine 2001; 52:503-517.

Bölüm 41

GEÇ DİSKİNEZİ

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ

Geç diskinezi (tardiv diskinezi) nöroloeptik ilaçların sık görülen nörolojik bir yan etkisidir. Tedavi süresinin uzamasıyla görülme sıklığı artar. Farklı klinik görünümleri vardır ve eşik altı sendromlar tanımlanmıştır. Geç diskinezi için bugün birçok risk faktörü tespit edilmiş olsa da, ilerlemiş yaş en belirgin risk faktörü olarak durmaktadır. Klinik olarak tanınmasının üzerinden dört dekattan fazla süre geçmesine karşın, geç diskinezinin patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılamamış ve etkili bir tedavi bulunamamıştır. Nörotransmitter hipotezleri arasında dopamin reseptör aşırı duyarlılığı ve GABA yetersizliği hipotezleri önde gelenlerdir. Son zamanlarda geç diskinezinin aslında serbest radikal ve eksitotoksik mekanizmalarla nöroleptiklerin yol açtığı nörotoksisite sebebiyle oluştuğuna dair artan bir inanış vardır. Spontan diskinezilerin şizofren hastalarda hatta sağlıklı bireylerde ortaya çıkışı, nöroleptiklerin diskineziye yatkınlık zemininde etkili olduklarını düşündürmektedir. Geç diskinezi için etkili bir tedavi olmadığından, üzerinde durulan asıl konu hastalığın önlenmesidir. Semptomları azaltmada birçok ilaç kullanılabilir. Atipik nöroleptiklerin artan kullanımı, gelecekte daha düşük bir geç diskinezi sıklığı olasılığını arttırmaktadır. Güncel ilaçların optimal kullanımı ve uzun süreli nöroleptik tedavilerinin düzenli takibi ile geç diskinezinin önlenmesi, bu yan etkiyi azaltmak için en iyi strateji gibi görünmektedir.

TARİHÇE

Nöroleptiklerin 1950'li yıllarda kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra, Alman literatüründe bu ilaçların kullanımı sonucu hareket bozukluğu ortaya çıktığı bildirildi. İlk kez Schonecker, 1957'de, klorpromazin kullanan 4 hastada ağız bölgesinde garip hareketlere rastladığını bildirdi. 1959'da bu kez Sigwald, nöroleptiklerin kesilmesinden sonra da aylarca devam eden kronik diskinetik hareketlerden bahsetti. Sigwald bu diskinetik hareketlerin uygulanan nöroleptik tipinden bağımsız olduğunu ve zaman içinde kendi kendini sınırladığını iddia etti. 1957'den 1959'a kadar iki yıllık sürede geri dönüşümlü birçok olgu bildirildi. Bu tarihten sonra yayınlanan bir kısım olgularda hareketlerin geri dönüşümsüz nitelikte olduğu düşünüldü. Bu tür diskinetik hareketlerin geri dönüşümlü diskinezinin aksine nöroleptik kullanımının geç devrelerinde ortaya çıktığı ve tedaviye dirençli olduğu daha sonraları anlaşıldı. Hatta o günler, geç

diskinezinin uzun süre nöroleptik kullanımıyla birlikte ortaya çıktığı göz önünde bulundurularak, bu tablonun nöroleptiklerin MSS'de yaptığı kalıcı hasara bağlanabileceği öngörülmüştür. Bu fikre destek olarak da geç diskinezinin beyin hasarlı ve yaşlı kişilerde daha çabuk gelişmesi gösterilmiştir.

1960'larda konu ile ilgili raporlar giderek artmaya başladı ve 'bukko-lingo-mastikatör sendrom', 'orofasiyal diskinezi', 'terminal ekstrapiramidal yetersizlik sendromu' gibi spesifik tanımlayıcı terimler kullanıldı. 'Tardiv diskinezi' terimi ilk kez Faurbye ve Rasch (1) tarafından, sendromun nöroleptik ilaç alımına ikincil olarak geç ya da gecikmiş başlangıcını vurgulamak üzere geliştirildi. Geç diskinezinin sık görülen ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz bir yan etki olduğu anlaşılınca, 1970 ve 1980'lerde geç dikineziye ilgi giderek arttı. Atipik nöroleptiklerin 1990'larda gündeme gelmesiyle ilk kez kronik psikotik hastalıkların düşük ya da ihmal edilebilir geç diskinezi riski bulunan ilaçlarla tedavi edilmesi ihtimali ortaya çıktı.

Bugün, geç diskineziyle ilgili olarak bundan 40 yıl önce yapılmış yorumların bir kısmı doğrulanmış, bir kısmı reddedilmiş ve önemli bir kısmı da hala araştırma aşamasındadır. Geç diskinezi konusu bugün psikofarmakolojinin önemli ilgi odaklarından birisi durumundadır. Bu, yalnızca geç diskinezinin etyoloji ve tedavisine yönelik araştırma tutkusundan değil, aynı zamanda geç diskinezi aracılığı ile nöroleptiklerin MSS'ne yönelik etki ve hasarının anlaşılma çabasından da kaynaklanmaktadır.

GEÇ DİSKİNEZİDEKİ HAREKET BOZUKLUKLARININ DOĞASI

Diskinezi (kelime anlamı 'anormal hareket') terimi, bir dizi hareket anormalliği ile ilgili genel bir terimdir. Geç diskinezi durumunda hareketler koreiform (hızlı, sıçrayıcı ve tekrarlayıcı olmayan, özellikle proksimal kasları tutan), atetoid (yavaş, sinüzoid ya da kıvrılan ve distal kasları tutan), distonik (yavaş ve uzun süreli kas kontraksiyonu) veya steryotipik (basmakalıp, ritmik ve tekrarlayan) ya da bunların bileşimi şeklindedir (2).

Hareketler özellikle yaşlılarda, en sıklıkla oro-bukkal, lingual ve fasiyel kaslarda görülür. Ağız boşluğunda dururken dilde ince solucanvari hareketler şeklindeki lingual tutulum sık ve erken görülen bir özelliktir. Tablodaki kötüleşmeyle birlikte dilde kıvrılmalar ortaya çıkar ve dil düzensiz olarak ağızdan dışarı çıkabilir ('sinek yakalama'), tekrar tekrar dudakları yalayabilir, bir çıkıntı oluşturacak şekilde yanağa bastırabilir (bonbon-şekerleme belirtisi). Diskinetik göz kırpma, geç diskinezinin diğer bir erken belirtisi olabilir.

Dudakları şapırdatma, buruşturma veya sarkıtma, çiğneme, dişleri sıkma ya da ağzı açma, yüz buruşturma, üfleme, blefarospazm ve kaş çatma da sık görülen özelliklerdir. Ekstremiteler ve beden sıklıkla tutulur ve solunum kaslarının tutulumu nadiren bildirilmiştir (3). Parmaklar, özellikle ekstansiyonda tutulduğunda 'piyano çalıyor' izlenimi veren basmakalıp (steryotipik) hareketler sergileyebilirler. Üst ekstremitede düzensiz, sıçrayıcı fleksiyon ya da ekstansiyon hareketleri olabilir. Alt ekstremitelerin tutulumu, ayak parmaklarında düzensiz hareketler, ayakta inversiyon veya eversiyon ve ayak bileği ya da dizde düzensiz fleksiyon veya ekstansiyon ile kendini gösterir. Steryotipik bacak hareketleri sıklıkla bulunur. Bedensel hareketler, lateral, posterior veya düzensiz boyun hareketleri, omuz silkme, bedenin bükülerek fleksiyonu veya ekstansiyonu ve pelvik rotasyon şeklindedir. Solunum kasları tutulumu düzensiz nefes alıp verme, geğirme ve hırıltı sesleri, ıslık ve aerofaji şeklinde ortaya çıkar. Abdominal ve faringeal kaslar nadiren tutulur.

Oro-bukkal-lingual-fasiyel (OBLF) kaslar hastaların dörtte üçünde tutulurken, ekstremiteler yaklaşık yarısında, gövde dörtte birinde, tüm bölgeler ise hastaların ancak %10'unda birlikte tutulum gösterir (4). OBLF tutulumu tipik olarak yaşlılarda görülmesine karşın, gövde-ekstremite (GE) tutulumu gençlerde daha sık görülür. Solunum, farinks ya da abdominal kasların tutulumu, OBLF veya GE diskinezisi olmadan nadiren gelişir.

Belirtilen kas gruplarındaki hareketler geç diskinezide karakteristik olarak koreoatetoid görünümdedir. Ancak nöroleptiklere bağlı geç diskinezide bazen distonik, akatizik, tik benzeri, miyoklonik ya da tremor şeklinde hareketler de görülebilir. Bazı yazarlar tüm bu farklı hareket türlerini geç diskinezi başlığı altında toplarken, bazıları da geç diskinezi ile geç distoni, geç akatizi, geç tikler veya Tourette sendromu gibi diğer tardiv sendromları birbirinden ayırma eğilimindedir (Tablo 1). Ancak deneysel gözlemler, bu sendomların geç diskineziden ayrılmasının daha uygun olacağını sonucunu vermektedir. Örneğin geç distoninin risk faktörleri (genç erkeklerde daha sık), farmakolojik profili ve tedaviye yanıtı geç diskineziden oldukça farklıdır (5,6).

Geç diskinezi hareketlerinin şiddeti tipik olarak zaman içinde değişim gösterir, duygusal uyarılma ile artar, dinlenme veya gevşeme ile azalır ve uykuda kaybolur. Günden güne kendiliğinden dalgalanmalar oluşabilir ve hatta saatler ve dakikalar içinde belirgin hale gelebilir. Etkilenmiş kaslar istemli olarak kullanıldığında da geç diskinezi azalır. Zihinden aritmetik gibi karışık işler diskinetik hareketleri alevlendirme ve başka zaman sessiz haldeki hareketleri açığa çıkarma eğilimindedirler. Yürüyüş, üst ekstremitelerdeki hareketleri

Tablo 1: Nöroleptiklere bağlı tardiv subsendromlar
Hareket bozuklukları
Geç diskinezi
Oro-bukkal-lingual-fasiyel sendrom
Gövde-ekstremite sendromu
Karışık tip
Geç akatizi
Geç distoni
Geç tikler ve Tourette sendromu
Geç myoklonus
Geç tremor
Geç parkinsonizm
Davranışsal bozukluklar*
Aşırı duyarlılık (süpersensitivite) psikozu
Geç düşünce bozukluğu (Tardive dysmentia)
Geç davranış bozukluğu (Tardive dysbehaviour)

*Davranış bozukluklarının konumu belli değildir.

ortaya çıkarabilir. Kötü diş bakımı, bazı hastalarda oral hareketleri alevlendirebilir. Hafif vakalarda hastalar hareketlerin farkında olmayabilirler.

Geç diskinezi hareketleri, tedaviye değişik yanıtlar verirler. Klozapin hariç nöroleptiklerin hareketleri baskıladığı kabul edilmiştir. Bu sebeple sorumlu ilacın dozunun yükseltilmesi hareketleri durdurabilir. Diğer yandan antikolinerjik ilaçlar geç diskineziyi şiddetlendirir. Bununla beraber yanıtlar sıklıkla önceden tahmin edilemezler.

Geç diskinezinin doğası 'ilerleyici' bir nitelik gösterir. Yani bir hasta ilk görüldüğünde ancak 'muhtemel geç diskinezi' olarak tanımlanabilir. Daha sonraki görüşmelerde bu muhtemel tanı giderek daha kesin tanımlama haline sokulabilir. İlk görüşmeden sonraki görüşmelerde hastanın geç diskinezi olarak tanımlanabilmesi için şu noktalara dikkat etmek önemlidir:

a) Hareketler devam etmekte midir, azalmış mıdır, artmış mıdır, ya da şekil değiştirmiş midir?
b) Bu süre içinde nöroleptik dozunda bir değişme olmuş mudur?

Geç diskinezi iki ayrı tipte incelenmektedir. İlki 'çekilme diskinezisi', ikincisi 'devamlı geç diskinezi' olarak adlandırılır. Çekilme diskinezisi, nöroleptikler kesildikten sonra başlayıp, kendiliğinden düzelebilen geri dönüşümlü bir diskinezidir. Değişik yazarlara göre bu diskinezinin kendi kendine düzelme şansı %0-90 arasında değişir. Yüksek dozda nöroleptik alan pek çok hastada aniden ilaç kesildiğinde, bunların önemli bir kısmında diskinezi görülür.

Hastaların çoğunda diskinezi, haftalar ya da aylar sonra kendiliğinden kaybolur. Bir kısmında ise aradan üç ay geçtiği halde diskinezi devam eder. İşte buna devamlı geç diskinezi denilir. Ancak hemen hatırlatılmalıdır ki, devamlı geç diskinezi tablosu dahi üçüncü aydan sonraki aylarda düzelme gösterebilir. Yani devamlı geç diskinezinin mutlaka geri dönüşümsüz olması gerekmez.

BAŞLANGIÇ

Geç diskinezi, aylar ya da yılları bulan bir süre nöroleptik kullanımından sonra oluşur. DSM-IV en az üç aylık bir süre öngörmektedir, ancak yaşlı bireylerde bu süre bir ay kadar bile kısa olabilir. Başlangıç ya hasta hala ilaç kullanmaktayken, ya da bıraktıktan birkaç hafta sonra olabilir. Bu ikincisi (kesilmeye bağlı diskinezi) kendiliğinden hafifleyebilir veya ısrarlı biçimde devam edebilir. Başlangıç sıklıkla tedricidir ve erken dönemden itibaren ağır olabilen çekilme diskinezisi hariç, hastalık genellikle hafif seyreder.

TANI VE KLİNİK GÖRÜNÜM

Yukarıda belirtildiği gibi hareket bozukluğunun doğası ve nöroleptiklere maruz kalma sonrasında ortaya çıkması tanıda yardımcı olur. Bazı hastalarda geçici olarak görülebilen hafif diskinetik hareketlerden ayırt etmek için, DSM-IV araştırma tanısı doğrultusunda dört haftalık bir süre mutlaka gereklidir (araştırma kriterleri için Tablo 3'e bakınız). En sık kullanılan araştırma tanı kriterlerine göre, geç diskinezi üç aydan uzun sürerse persistan, altı aydan daha fazla sürerse kronik olarak kabul edilir (7). Bazı yazarlar (7), ancak bedenin bir ya da daha fazla bölümünde orta şiddetli hareketler veya bedenin iki ya da daha fazla bölümünde hafif şiddette hareketlerin bulunması halinde kesin geç diskinezi tanısı konması gerektiğini belirtmişlerdir. Hastalık dalgalı seyrettiğinden, orta ya da hafif düzeyde hareketler gösteren hastalar teyit için bir hafta içinde tekrar değerlendirilmelidir.

Geç diskinezinin muayenesi sistematik ve standardize olmalıdır. Belirtilerin şiddetini değerlendirmek için bir ölçek kullanılması önerilir. En çok kullanılan ölçek, diskinetik hareketleri yedi ayrı beden bölümünde beş dereceli olarak değerlendiren 'Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği'dir (AIMS) (8). AIMS, tüm klinisyenlerin aşina olması gereken bir sistematik muayene yönergesi, bir global hareket şiddet derecelendirmesi, yol açtığı maluliyet ve hastaların farkındalığını değerlendiren bölümler içerir. Her şeye rağmen derecelendirme ölçekleri, tanısal araçlar değildirler ve tanı, eksiksiz bir nöropsikiyatrik öykü ve muayeneye dayanmalıdır. Birçok vakada tanı kolay olmasına ve diğer

bozuklukların dışlanması için nadiren laboratuvar incelemesi (Tablo 2) gerekmesine karşın, geç diskineziye benzeyen hastalıkların listesi yine de uzundur.

Tablo 2: Geç diskinezi ayırıcı tanısı için yapılan araştırmalar

Laboratuvar yöntemi	Araştırılan hastalık
Tam kan sayımı	Polisitemia vera ve diğer bozukluklar
Serum elektrolitleri	Na, Ca, P metabolizma bozuklukları
Karaciğer fonksiyon testleri	Wilson hastalığı, vs.
Tiroid fonksiyon testleri	Hipertiroidizm
Serum bakır ve seruloplazmin; İdrar bakır ve amino asitler	Wilson hastalığı
Bağ dokusu hastalıkları taraması	SLE, diğer vaskülitler
BBT, MRI	Huntington hastalığı, beyin tümörü, SVA, Fahr sendromu, vs.

Tablo 3: Nöroleptiklerin yol açtığı geç diskinezi, DSM-IV araştırma tanı ölçütleri

A. Nöroleptik ilaç kullanımıyla ilgili olarak dilde, çenede, gövdede ya da ekstremitelerde istemsiz hareketler gelişmiştir.
B. İstemsiz hareketler en az dört haftalık bir dönem boyunca bulunur ve aşağıdaki herhangi bir şekilde ortaya çıkar:
   1. koreiform (yani hızlı, sıçrayıcı, yineleyici)
   2. atetoid (yani yavaş, yılanvari, sürekli)
   3. ritmik (yani basmakalıp hareketler)
C. A ve B ölçütlerindeki belirti ya da bulgular bir nöroleptik ilaç kullanımı sırasında ya da ağızdan alınan nöroleptik ilacın kesilmesinden sonra dört hafta içinde (ya da depo formun kesilmesinden sonra sekiz hafta içinde) gelişir.
D. En az üç ay boyunca nöroleptik ilaç kullanımı öyküsü bulunmalıdır (eğer 60 yaşında veya daha yaşlıysa bir ay).
E. Hareketler nörolojik ya da başka bir genel tıbbi duruma (ör. Huntington hastalığı, Sydenham koresi, spontan diskinezi, hipertiroidizm, Wilson hastalığı), ağza uymayan takma dişlere ya da akut geriye dönüşlü diskineziye neden olabilen diğer ilaçlara (ör. L-dopa, bromokriptin) maruz kalmaya bağlı olmamalıdır.
F. Hareketler nöroleptiklerin yol açtığı bir akut hareket bozukluğu ile de daha iyi açıklanmamalıdır (ör. nöroleptiklerin yola çatığı akut akatizi).

Bu kriterlere uyan geç diskineziyi, şizofrenideki stereotipik hareketlerden, spontan oral diskineziden ve diş protezlerine bağlı diskinezilerden hemen ilk görüşte ayırt etmek kolay değildir. Dikkatli ve sürekli bir gözlem bu ayrımı sağlayabilir.

Geç diskinezinin klinik olarak tanınması bazen güçlükler gösterir. Klasik olarak geç diskinezi bukko-lingo-mastikator hareketlerle giden bir hareket bozukluğu olarak görülür. Ağız çevresindeki bu hareketler düzensiz karakterdedir. Düzenli ve ritmik hareketler geç diskinezi olarak değerlendirilemez. Ekstremitelerde ve özellikle distal kısımlardaki koreoatetoid hareketlerle, üst dudak, göz kapakları ve dildeki tremor geç diskinezinin ayrı komponentleri olarak görülmelidir. Zaman zaman geç diskinezideki hareket bozukluklarına huzursuz bacak (restless leg) sendromundakine benzer bacak hareketlerinin de eşlik ettiği görülür.

Bukko-lingo-mastikatör sendrom: Geç diskinezi, dar anlamda bu sendrom ile anılmaktadır. Ağız şaplatmak, çiğneyip gevmek, dilin ağız boşluğundan fırlaması ve istemsiz hareketler sendromun karakteristiğidir. Daha sonra sendromun bu dar anlamı giderek genişlemiş ve parmakların, el, kol ve ayakların koreoatetoid hareketleriyle, özellikle kollarda belirgin ballistik hareketler, aksiyel hiperkinezi, hıçkırık şeklinde diyaframı tutan ve solunum güçlüğüne neden olabilen hareketler de geç diskineziden sayılmaya başlamıştır. Hatta bir kısım yazarlar, bazı yürüme çeşitlerini de geç diskineziye ikincil motor bozukluklar olarak göstermişlerdir. Örneğin, adımları yanlara doğru açarak geniş tabanlı yürümek, gemiciler gibi sallanarak yürümek ve asker gibi ayaklarını vurarak yürümek diskinetik yürüme şekilleri olarak görülmüştür. Diyafragmatik spazmlarla, irregüler konuşma bozukluklarının geç diskineziye eşlik edebileceğini bildirenler de vardır.

Geç diskinezide görülen başlıca hareket bozuklukları şu şekilde sıralanabilir:

1. Alt dudağın sarkması ya da ileriye doğru çıkması (kimi zaman ağlayan bir çocuğun alt dudağının aldığı pozisyon gibi).
2. Dudakların ileriye doğru çıkıp büzüşmesi ve tekrar yerine dönmesi ile giden tekrarlayıcı hareket.
3. Dudak şapırdatmaları ve dudakların tiz sesler çıkartacak gibi birbirinden ayrılıp birleşmeleri.
4. Yalanma ve gevme hareketleri.
5. ‘Bonbon-şekerleme’ belirtisi: Hastanın dilini ağzının içinde bir o, bir bu yanağına götürüp, yanağını şişirmesi.
6. ‘Sinek yakalama’ belirtisi: Dilin, düzensiz aralıklarla ve aniden ağızdan dışarıya çıkartılması, tekrar ağız içine sokulması.
7. Dilde koreoatetoid hareketler: Dilin ağız içinde solucanvari biçimde dolaştırılması, dilin uzun ekseni etrafında rotasyon hareketi yapması.
8. Yüzde tikler: Sıklıkla yüzün küçük bir bölgesini kapsarlar.
9. Grimas: Yüzün büyük bir bölümünü kapsayan ve düzensiz biçimde oluşan distorsiyon hareketleri.

10. Başın horizontal ya da vertikal hat boyunca öne ve arkaya, ya da yanlara doğru sallanması. Ritmik ya da aritmik olabilir.
11. Aksiyel hiperkinezi: Kalçanın önden arkaya doğru, koitusu düşündürür tarzda hareketi.
12. Sallanma hareketi: Belden yukarı vücut kısmının önden arkaya salınım hareketidir. Sadece belden üst kısmın hareketi olmasıyla aksiyel hiperkineziden ayrılır.
13. Ballistik hereketler: Sıklıkla kollarda ve daha az olarak da bacaklarda görülen hızlı ve büyük amplitüdlü sallanma hareketi (Sallama sağa, sola, öne, ya da arkaya olabilir).
14. Koreiform hareketler: Parmaklarda, bilekten itibaren elde ve kolun tamamında görülen amaçsız, değişik, sıçrayıcı karakterde birdenbire başlayabilen ve aritmik karakterde olan hareketlerdir.
15. Atetoid hareketler: Parmak, el ve kolda devamlı, ritmik ve yılankavi karakterli hareketlerdir. Sıklıkla koreiform hareketlerle birlikte bulunur.
16. Parmak saymak: Baş parmak ile orta ve işaret parmağa dokunmak, ovalamak. Bu hareket ritmik karakterlidir (Daha önce geç diskinezideki hareketlerin ritmik karakterde olmadığı söylenmiştir. Ancak bu ve bunun gibi bazı hareketlerin ritmik karakterde olduğu gözlenmiştir).
17. Hastanın yüz ve saçıyla oynaması: Hasta bilinçsiz ve amaçsız olarak saçıyla, yüzüyle oynar. Manyerizmle karışabilir. Bu hareket anında hastanın gergin olduğu gözlenir.
18. Hasta uyluk bölgesini ara sıra düzensiz ve aritmik biçimde ovalayabilir.
19. Ayak bileklerinde rotasyon ve fleksiyon hareketi.
20. Ayak parmaklarının ve özellikle başparmağın yavaş ritmik retrofleksiyon hareketi.
21. Akatiziye benzer şekilde, vücut ağırlığının bir bu, bir öteki bacak üzerine yüklenmesi.
22. Oturur durumdayken vücudun bir bu, bir öteki gluteal bölge üzerine devindirilmesi.
23. Huzursuz bacak: Bacak çelindikten sonra ayakların ve parmakların sürekli hareket halinde bulunması ve aynı pozisyonda oturma güçlüğü; bacağın bir çelinmesi, bir düz tutulması.
24. Holokinetik hareketler: Tüm vücudun, ya da vücudun büyük bir bölümünün hızlı, sıçrayıcı, ani ve uygunsuz hareketidir. Bir uyarıya bağlı olarak oluşabildiği gibi, kendiliğinden de meydana gelebilir. Hareket, kısmen bir amaca yönelik ve belli ölçülerde koordine de olabilir.

İlişkili Özellikler: Bazı nörolojik, davranışsal ve bilişsel özelliklerin geç diskinezi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bunlar arasında sakkadik göz hareketi

anormallikleri (9), nörolojik yumuşak belirtiler ve ventriküler genişleme (10) sayılabilir. Şizofren hastalarda ortaya çıkan geç diskinezi, büyük ihtimalle negatif belirtiler ve bilişsel bozulma ile ilişkilidir (10,11). Kronik nöroleptik tedavisindeki hastalarda, geç diskineziye benzer şekilde davranışsal veya bilişsel değişiklikler ve aşırı duyarlılık psikozu (12), geç düşünce bozukluğu (tardive dysmentia) (13) ve geç davranış bozukluğu (tardive dysbehaviour) (14) gibi sendromlar gelişebileceği de iddia edilmiştir.

Çocuklarda geç diskinezi: Çocuklarda geç diskinezi konusu, çok çalışılmış bir konu değildir. Çocuklardaki geç diskinezi örnekleri daha çok çekilme diskinezisi ya da geçici diskinezi şeklindedir. Devamlı diskinezi seyrektir. Bu durum, çocuklarda devamlı diskinezi oluşturacak kadar uzun süre ve dozda nöroleptik kullanılmaması ile ilgilidir. Yaşla ilgili faktör de önemli olabilir. Çünkü, yaşlı hastalarda geç diskinezinin gençlerin ve çocukların aksine daha sık görüldüğü bilinmektedir. Çocuklardaki diskinetik hareketler başlangıçta periferik, distonik ve koreiform hareketler şeklindedir. Daha sonra yaş ilerledikçe, erişkin yaşta görülen ve daha önce anlatılmış olan klinik tablo oturmaya başlar. Öte yandan, erken yaşlarda uygulanan nöroleptikler, acaba bu uygulama sonucunda beyinde matürasyonunu henüz tamamlamamış olan dopaminerjik sistem üzerine etkide bulunup onun gelişimini engelleyerek, erişkin dönemde ortaya çıkacak şiddetli bir diskinezinin patojenetik temelini oluşturabilir mi? Bu ilginç soruya , uzun süreli takip çalışmalarıyla bulunacak cevap, muhtemelen geç diskinezi patojenezinde dopaminerjik nöronların ne ölçüde yer aldığını gösterecektir.

Çocuk psikiyatrisi uygulamaları içinde, zeka gerisi çocuklardaki geç diskinezi tabloları ilginç özellikler gösterir. Zeka geriliği olan çocuklarda nöroleptik kullanımı oldukça yaygın ve yüksek doz uygulaması biçimindedir. Takip çalışmaları da yetersiz olduğundan, bu hastalardaki geç diskinezi tablosu hakkında gerçekten az şey bilinmektedir. Zeka geriliği olup da nöroleptik kullanan kişilerde geç diskinezi riski, normal zekalı nöroleptik kullanan kişilerden farklı değildir. Hastada görülen geç diskinezinin klinik şiddeti, kullandığı nöroleptiğin toplam dozuna bağlı olarak artmaktadır. Yine çocukta ensefalopati vb. bir tablo oluşmuşsa, bu durumda geç diskinezi riski daha da yükselir. Öte yandan, agresif, hiperaktif, kendine ve etrafına zarar veren, stereotipik hareketleri olan çocuklarda uzun süreli hospitalizasyon ve yüksek doz nöroleptik uygulamaları sık görüldüğünden, bunlarda geç diskinezi riskinin yüksek olması beklenir. Bazı eksite olgularda nöroleptik dozu sedasyonu sağlayabilmek için giderek yükseltilir. Bu durum, bir yandan eksitasyonun yatışmasını sağlarken, bir yandan da geç diskinezi semptomlarını maskeleyerek

yanıltıcı olabilir. O nedenle, geç diskinezi için tipik olan dil hareketleri ile ellerdeki koreiform hareketleri tespit ettiğimizde, nöroleptiği azaltarak bir süre için kesmek yararlı olacaktır. Ancak geri zekalı ve eksite bir çocuğu bu durumda tutmak güç olabilir. İlaç kesildikten sonra diskinezi 1-4 hafta daha devam edebilir.

Erişkin yaştaki zeka gerisi hastalarda yapılan çalışmalarda ise çocuklardan nispeten biraz daha farklı sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmalardan birinde, hastaların aldığı nöroleptik belli aralıklarla birbirinin peşi sıra iki kez kesilmiş ve her iki durumda da ortaya çıkan geç diskinezi belirtileri incelenerek bir sonuç çıkartılmaya çalışılmıştır. Buna göre, erişkin yaştaki zeka gerilerinde, daha önceden kullanılan nöroleptiğin toplam dozundan bağımsız olarak diskinezi ortaya çıkar. Bunlardaki diskinezinin şiddeti, son zamanlarda kullanılan nöroleptiğin dozu azaltılmışsa azalır, yükseltilmişse artar. Yani klinik tablo, son zamanlarda uygulanan nöroleptik dozuyla bağlantılıdır. Bu sonuç, geç diskinezi patojenezinde ortaya atılan hipotezlerden DA reseptör aşırı duyarlılığı yaklaşımıyla da paralel düşer.

AYIRICI TANI

Nöroleptiklere bağlı akut diskinezi: Nöroleptik tedavinin akut etkisi olarak diskineziler meydana gelebilir. Bunlar doza bağlı, doz azaltıldığında veya kesildiğinde azalan ve antikolinerjik ya da antihistaminiklere yanıt veren diskinezilerdir. %2.3'lük bir prevalans bildirilmiştir (15). Geç diskineziye çok benzeyen ve nadir görülen bir subakut ekstrapiramidal tablo da, tavşan sendromudur (rabbit syndrome). Bu sendrom da çok uzun süreli olarak nöroleptik kullananlarda görülür. Parkinsonizmin, antipsikotik tedavinin başlamasından yıllar sonra ortaya çıkan kısıtlı (sınırlı) şeklidir. Çiğneme kaslarında, tavşanın çiğneme hareketine benzer bir fokal, perioral tremor tablosudur. Geç diskineziden farklı olarak çoğunlukla antipsikotik tedavi bırakılınca ya da antiparkinson ilaç ilave edilince kaybolur. Klinik tabloya dil hareketleri hiç eşlik etmez, ya da çok seyrek eşlik eder. Ancak pratik olarak dil hareketlerinin bulunmadığını kabul edebiliriz. Zaten geç diskineziden tavşan sendromunu ayıran esas faktör budur. Hareketler gövdeye yayılmaz sadece perioral bölgede sınırlıdır. Tavşan sendromunun tedavisinde geç diskineziden farklı olarak antikolinerjik ilaçlar kullanılır (16). Eğer geç diskineziden ayrımda güçlük çekiliyorsa, damar yoluyla verilen fizostigminin geç diskinezi belirtilerini azalttığı, tavşan sendromunu ise ağırlaştırdığı görülür. Ayrıca geç diskinezideki hareketler, tavşan sendromuna göre çok daha düzensiz şekildedir. Halbuki tavşan sendromunda, hızlı, düzenli perioral diskinetik hareketler görülür.

Nöroleptiklere bağlı geç distoni: Geç distoni geç diskineziden daha seyrek görülen bir hareket bozukluğudur. Nöroleptiklerin kısa süre verilmesiyle genç erkek hastalarda distoni meydana gelebilir. Distoni, sıklıkla boyun kaslarını tutan, opistotonus ve anormal baş pozisyonuna neden olan bir bozukluktur. Akut distoni, nöroleptik uygulamasıyla beraber ilk birkaç günde ortaya çıkan geçici bir durumdur. Geç distoni ise devamlı bir hareket bozukluğudur ve akut distonik reaksiyonun aksine nöroleptiklerin kesilmesiyle ortadan kalkmaz. Geç distonide az sayıda olguda anormal dil hareketleri de gözlenir. Başlangıçta dil hareketleri yoktur, sonradan eklenir. Dil hareketleri muhtemelen antikolinerjik ilaç kullanımına bağlıdır. Geç distonide boyun kaslarına lokalize spazm, sonradan zamanla omuz ve gövdeye yayılarak vücudun bir yay biçimi almasına neden olur. Bu sıra dışı durumda hasta yürüyemez hale gelir ve önden bakıldığında neredeyse hastanın yüzü görülemez durumdadır. Bu hastalar sıklıkla duvarlara dayanarak yürümek zorunda kalırlar. Geç distoninin bilinen kesin bir tedavisi yoktur. Antikolinerjiklerin yararlı olduğu bildirilmekle beraber, bir kısım hastanın bu ilaçlardan fayda görmediği de söylenmektedir. Baklofen ve klonazepam da tedavide kısmen başarı sağlamıştır. Bazı şiddetli vakalarda nöroleptikler de denenmiştir. Hatta bazen cerrahi müdahale uygulanmak zorunda kalınmıştır.

Diğer ilaçlara bağlı diskinezi: Akut diskinezi oluşturabilen bazı ilaçlar arasında antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin), oral kontraseptifler, klorokin derivesi antimalaryal ilaçlar, stimulanlar, dopamin agonistleri, lityum ve trisiklik antidepresanlar sayılabilir. Bu tip diskineziler sorumlu ilacın azaltılması veya kesilmesi sonucu geri dönüşlüdürler. Antipsikotik olarak kullanılmayan dopamin antagonistleri (ör. metoklopramid, proklorperazin), L-dopa ve amfetaminlerin kullanımı sonucu geç başlangıçlı veya gerçek bir geç diskinezi ortaya çıkabilir. L-dopa'ya bağlı diskinezi, fenomenolojik olarak geç diskineziye benzer ve tedavinin geç dönemlerinde Parkinson hastalarının büyük çoğunluğunda görülür. Trisiklik antidepresanlar, antikolinerjikler ve antihistaminiklerle de geç diskinezi bildirilmiştir, ancak bu raporlar seyrektir ve arada sağlam bir bağıntı kurmak zordur (17). Daha yakın geçmişte seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile oluşmuş birkaç geç diskinezi vakası yayınlanmış ve bunların bir kısmı ilaç kesiminden sonra da devam etmiştir (18).

Diğer nörolojik ve sistemik hastalıklara ikincil diskinezi: Ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken bazı hastalıklar Huntington hastalığı, Wilson hastalığı, Sydenham koresi, Tourette sendromu ve nadir görülen hastalıklardan Hallervorden Spatz hastalığı ve Fahr sendromudur. Huntington hastalığı tanısal

bir sorun olarak karşımıza çıkabilir, çünkü yıllar boyu hastalığın psikiyatrik özellikleri hareket bozukluğunun önüne geçmiş ve bu süre zarfında hasta antipsikotik tedavi almış olabilir. Bazal gangliyonların tümörleri veya enfarktları diskineziye sebep olabilir. Sistemik lupus ve antifosfolipid sendromu gibi immün hastalıklar, SSS tutulumu gelişmiş ise diskineziye yol açabilirler. Hipertiroidizm ve hipoparatiroidizm gibi endokrin bozuklukları da ayırıcı tanıda akla getirmelidir.

Spontan diskineziler: Özellikle orofasiyel hareketler şeklindeki diskineziler yukarıdaki sebeplerin hiçbiri olmaksızın bazı bireylerde görülebilmektedir. Bunlar daha ziyade yaşlı kimselerdir. Bir çalışmada, hayatlarının 6ncı, 7nci ve 8nci dekadındaki sağlıklı bireylerdeki prevalans sırasıyla %0.8, %6 ve %7.8 olarak bildirilmiştir (19). Kane ve ark. (20) sağlıklı yaşlılarda (ortalama yaş 73) bu oranı %4 olarak bildirmişlerdir. Psikogeriatrik hastalarda ve özellikle demansta prevalans daha yüksektir (21). Kötü oturan protezler de prevalansı arttırmaktadır (2). Öte yandan, oral ya da orofasiyel diskinezinin, entellektüel bozukluğu olan kişilerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Gerçekten de zeka geriliği olan kişilerde, hiç ilaç kullanmadıkları halde, normal popülasyondan daha yüksek oranda orofasiyel diskinezi görülür. Down Sendromlu hastalarda da yüksek oranlarda orofasiyel diskineziye rastlanmaktadır. Nöroleptik kullanmayan Down Sendromlu hastalarda orofasiyel diskinezi görülme sıklığı, tüm zeka geriliklerinde görülen orofasiyel diskineziden daha yüksektir.

Diskinezi şizofreninin bir özelliği midir? Şizofrenlerde 'garip, düzensiz, koreiform, yaygın' hareketlerin ortaya çıktığı Kraepelin tarafından belirtilmiştir. Birçok çalışmada nöroleptik almayan şizofrenik hastalar araştırılmış ve sıfır (22) ile %53 (23) arasında değişen diskinezi oranları bildirilmiştir. Bu hareketler genellikle yüz buruşturma şeklinde, tik benzeri ya da steryotipiktir, ancak orofasiyel diskineziler ve koreiform hareketler daha az sıklıkla gözlenir. Araştırmalar, yaş ve hastalığın şiddetiyle artan bir prevalans göstermektedir. İlk atak şizofreniform psikozların incelendiği bir çalışmada Chatterjee ve ark. (24) tedavi edilmemiş hastalarda diskinezi oranını %1 olarak bildirdiler. Daha yeni bir araştırmada (25) 79 ilk atak psikoz hastasının %7.6'sında spontan diskinezi bildirilmiştir. Bu çalışmalardaki hareketler başlıca orofasiyel ya da üst ekstremite tutulumludur ve şiddet bakımından geç diskinezi hastalarında görülenlerle benzerdir. Bu bulgular, diskinezinin şizofreni patofizyolojisine özgü olabileceği ve nöroleptiklerin bu süreç zemininde etkili oldukları savını güçlendirmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Geç diskinezinin prevalansı etraflıca araştırılmış ve yayınlanmış 76 çalışma, Yassa ve Jeste (26) tarafından gözden geçirilmiştir. Kronik nöroleptik tedavisi alan hastalarda geç diskinezi oranı %3 ile %70 arasında değişmektedir (medyan değer %24). Yüksek değerler muhtemelen yaşlılardaki oranları yansıtmaktadır. Oranlar arasındaki büyük farklılık, değişik toplulukların incelenmesi ve çalışma metodolojisindeki uyuşmazlıklarla (kullanılan tanı kriterleri, antipsikotikllerin hastalığı maskelemesi, antikolinerjikler ve diğer ilaçların rolü, belirtilerdeki dalgalanma, nöroleptiğe maruz kalma süresi ve diğerleri) açıklanabilir. Sevindiricidir ki, geç diskinezi vakalarının büyük çoğunluğu hafif seyreder. Woerner ve ark.nın (27) yaptığı çalışma, bazı metodolojik sorunlara değinmesi açısından değerlidir. Nöroleptikle tedavi edilen bireylerde genel prevalans %23.4 bulunmuştur. Bunların %3.8'inde etyolojide rol oynayabilecek başka nöromedikal hastalıklar saptandığından prevalans %19.6 olarak düzeltilmiştir. Aynı çalışmada geç diskinezi belirtisi göstermeyen bir grup hasta ilaçları kesildikten sonra üç hafta boyunca takip edilmiş ve %34 vakada diskinezi gelişmiştir. Eski çalışmalarda uzun süre geleneksel antipsikotiklerle yapılan tedaviler sonucu elde edilen yaklaşık %20'lik prevalans bugün değişmeye başlamıştır. Daha yeni çalışmalar çok dada düşük prevalans oranları vermektedirler (28).

Geç diskinezi prevalansı bazı özel gruplarda da araştırılmıştır. Çocuklarda ve ergenlerde geç diskinezi bildirilmiştir, ancak uygun epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir. Uzun süredir nöroleptik kullanan çocuklarda ilaç kesimine bağlı diskinezi iki ayrı çalışmada %8 (29) ve %51 (30) olarak bildirilmiştir. Nöroleptik kullanan yaşlı hastalarda hemen her zaman yüksek oranlar elde edilmiştir (31,32). Nöroleptik tedavisindeki mental retardasyonlu bireylerde de yüksek oranlar bildirilmiştir (33,34).

Prevalans ölçümlerinin doğasında bulunan zorluklar sebebiyle, yeni tedavi başlanan hastaların uzunlamasına takibi ile insidensin ölçülmesi daha sonuç vericidir. Dikkat çeken çalışmalar Tablo 4'te özetlenmiştir. Bu çalışmalara göre, nöroleptik tedavi süresi arttıkça geç diskinezinin kümülatif insidensi ilk yıllarda her yıl için yaklaşık %3-5 artmakta, %20-25 seviyesinde platoya ulaşmakta, ancak ilaç başlangıcından yıllar sonra yeni vakalar ortaya çıkmaya devam etmektedir. Riskin azaldığı bir zaman diliminin tespiti zordur. Yaşlı bireylerde insidens birkaç kat daha fazladır (35). Geleneksel antipsikotiklerle %5 olan geç diskinezinin yıllık insidensi, atipik antipsikotiklerin kullanılmaya başlamasıyla on kat azalarak %0.5'e düşmüştür. Aynı şekilde yaşlılardaki insidens de %25'ten %2.5'e gerilemiştir (36).

Tablo 4: Şizofren hastaların geç diskinezi insidensini araştıran uzunlamasına çalışmalar

Araştırmacılar	**n**	**Yıllar**	**Risk/yıl (%)**	**5-yıllık risk (%)**
Gibson, 1981	343	3	5.6	24.4
Kane ve ark. 1982	554	7	3.9	17.8
Yassa ve Nair, 1984	108	2	3.9	17.5
Chouinard ve ark. 1986	131	5	8.7	35.1
Morgenstern ve Glazer, 1993	398	5	5.3	20
Jeste ve ark. 1995a	266	3	20	> 60
Chakos ve ark. 1996b	118	4	5.2	19.5
Caligiuri ve ark. 1997c	378	3	7.6	22.9
Woerner ve ark. 1998a	261	3	17.6	53

aYaşlı nöropsikiyatrik hastalar; b ilk atak şizofreni hastalarının takibi; c yalnız ciddi geç diskinezi.

Özetle son on yılda geç diskinezinin prevalans ve insidensi belirgin bir biçimde azalmış, çünkü yaşlı kronik hastalarda geleneksel antipsikotiklerden atipik ajanlara geçilmiş ve genç hastalar genellikle birici basamak ilaç olarak atipiklerle tedavi edilmiş, geleneksel antipsikotik hiç almamışlardır.

SEYİR

Kronik nöroleptik tedavisiyle birlikte, hastaların %15-20'sinde geç diskinezi gelişmektedir. Çeşitli çalışmalarda, bir kez geç diskinezi tanısı konan bir grup hastada hastalığın gidişi araştırılmıştır (37-39). Bu çalışmalardan çıkan genel sonuç, geç diskinezinin küçük bir azınlık dışında sürekli olarak kötüleşmediği ve zaman zaman spontan remisyonlarla giden dalgalı bir seyir gösterdiğidir. Geç diskinezinin düzelme oranı çeşitli araştırmalara göre %0 ile %92 arasında değişmektedir (40-44) . Hasta, zaman ve ilaç ile ilgili faktörler sonucu etkilemektedir. Remisyon oranları ilk yılda pek yüksek olmamakla birlikte, beş yıllık sonuçlar daha olumludur. Bergen ve arkadaşlarının (39) beş yıllık bir takip çalışmasında, hastaların %24'ü dalgalı bir seyir göstermişler, %7'si kötüleşirken %11'i iyileşmiştir. Beş ile on yıl arasında hastaların yaklaşık yarısında belirtilerde en azından %50'lik bir azalma gözlenmiştir. Gençlerde ve ilaç tedavisinin sonlandırıldığı durumlarda sonuçlar daha olumludur (45). Nöroleptikler kesildikten sonra iyileşmenin yıllarca devam etmesi beklenebilir. İlaç kesilmesine bağlı diskinezinin prognozu daha olumludur. Hastaların dörtte üçünden fazlası üç ay içinde düzelme gösterirler (4).

Bir yıllık takip çalışmalarının sonunda alınan izlenim odur ki, nöroleptiklerin kesilmesi geç diskineziyi remisyona sokabilir. Yani ilaçların kesilmesi geç diskineziyi geri dönüşümlü bir konumda tutarken, tedaviye devam edilmesi tabloyu geri dönüşümsüz bir duruma getirmektedir. Nöroleptikler, geç diskineziyi remisyonda tutmak üzere kesilmelidir. Öte yandan, antipsikotiklerin çok uzun süre kullanılmalarının psikoz kliniği üzerinde ek bir yarar sağlamadığı düşüncesi, ilacın kesilme gereğine ikinci bir neden oluşturmaktadır. Belki de bu nedenle, zaman zaman ilaç tatilleriyle giden aralıklı bir uygulamanın daha rasyonel olduğu, bir yıllık takip çalışmalarının sonunda önerilen nokta olmuştur.

Beş yıllık takip çalışmaları sonunda edinilen bilgi, ilk yıl içinde nöroleptiği kesilenlerin önemli bir kısmında geç diskinezi yönünden remisyon sağlanırken, nöroleptiği kesilmeyen hastalarda remisyon pek sağlanamamaktadır. Ancak, nöroleptik almaya devam eden hastaların bir grubunda tam bir remisyon olmasa bile semptomlarda azalma gözlenmektedir. Takibin birinci yılından sonraki yıllarda ise, ilginç olarak, nöroleptik kullanmaya devam eden hastaların diskinetik semptomları ilk yıla göre giderek daha da azalmakta, ya da en azından artma göstermemektedir. Herhalde nöroleptikler tarafından diskinezi maskelenmekte, gizlenmekte olduğu için klinikte düzelme olduğu izlenimi alınmaktadır. Nöroleptiği bırakan hastalarda ise ikinci yıldan sonra hastaların tekrar rölaps gösterdikleri gözlenmiştir. O halde nöroleptiklerin kesilmesi, geç diskinezi kliniğinde özellikle ilk yıl içinde hızlı bir düzelme yapmaktadır diyebiliriz. Öte yandan, bu düzelmenin en belirgin biçimde genç erkekler üzerinde görüldüğü tespit edilmiştir. Uzun süreli takip çalışmaları sırasında nöroleptik alan hastaların geç diskinezi yönünden remisyona girmeleri az rastlanan bir durum olmakla beraber, semptomların kötüleştiği de pek görülmemiştir. Yani nöroleptik kullandığı sürece hastalarda geç diskinezi belirtileri baskı altında tutulmaktadır.

Geç diskinezi ve parkinsonizm nöroleptiklerin nörolojik yan etkilerindendir. Bu ikisi aynı hastada bulunabilir. Genç erkek hastalar iki nörolojik yan etkiyi bir arada bulundurmazlar. Yaşlı kadın hastalarda ise iki bozukluk bir arada bulunabilir. Öte yandan, klinikte afektif komponentin ağır bastığı, ya da ailesinde afektif hastalık öyküsü bulunan hastalarda geç diskinezi çıkma şansının daha fazla olduğu bildirilmektedir. Diğer taraftan, parkinsoniyan yan etkilerin, depresif semptomatolojinin ön planda olduğu hastalarda daha sık görüldüğü yolundaki gözlemler, nöroleptiklerin psikomotor retardasyon yapıcı yan etkilerinin yanlış biçimde depresyon olarak algılanması ile ilgilidir. Gerçekte iyatrojenik olmayan, idiopatik parkinsonizmde de sıklıkla depresyona rastlanmaktadır. Bu nokta düşünülürse, parkinsonizmde (idyopatik ya da

iyatrojenik) depresyon ağırlıklı afektif bileşenlerin bulunabileceği öngörülebilir. Sonuç olarak bu konuda iki zıt görüş de iddialarını korumaktadır.

Geç diskinezi riski, yaşlı hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir. Değişik çalışmalara göre, nöroleptik kullanan yaşlılarda %40-47 oranında geç diskinezi ortaya çıkabilir. Eğer psikiyatrik hastalık geç yaşta başladıysa, bu durumda geç diskinezinin ortaya çıkması daha da kolaylaşmaktadır. Sonuç olarak, geriatrik popülasyondan bir kadında psikiyatrik bozukluk ortaya çıkmışsa, geç diskinezi oluşma şansı çok yüksektir. Hayatında hiç nöroleptik kullanmamış yaşlı kişilerde de %4 oranında diskinetik hareketlere rastlanmaktadır. Nöroleptik tedavisiyle beraber yaşlı hastaların %25 kadarında ilk yıl içinde, %25'inde de sonraki yıllarda geç diskinezi ortaya çıkar. Ancak nöroleptik tedavisine başladıktan iki yıl sonra geç diskinezi riski giderek düşer.

Negatif belirtili ve bilişsel bozukluğu olan hastalarda geç diskinezi şansı daha yüksektir. Yaşlı hastalarda, ayrıca organik faktörlerin bulunması, geç diskinezi riskinde önemli bir değişiklik yaratmamaktadır. Ancak genç hastalar için aynı şeyi söyleyemeyiz. Yine genç hastalarda geç diskinezi remisyonlarla giden ve nispeten geri dönüşümlü bir seyir gösterirken, yaşlılarda tablo daha ağır ve geri dönüşümsüz seyretmektedir.

NÖROGÖRÜNTÜLEME VE NÖROPATOLOJİ

Geç diskinezili hastalarda karakteristik bir patolojik bulgunun gösterilebilmesi güçtür. Nöroleptiklerin normal mitokondrial fonksiyonları etkilemesi ve bazal ganglionlarda mitokondrial ultrastrüktürel değişikliklere yol açması, mitokondrial disfonksiyonun geç diskinezide rolü olabileceğini telkin etmektedir. Ancak, Eyles ve ark.nın (46) yaptığı bir çalışmada, tedavi sırasında striatal mitokondrilerde gözlenen bu ultrastrüktürel değişikliklerin ilaç kesildikten sonra devam etmediği tespit edilmiştir. Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında da benzer şekilde tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Çeşitli araştırmalarda kaudat hacminde azalma (47), kaudat hacminde artma (48) veya kaudat, putamen ve globus pallidus hacimlerinde değişim bulunamaması gibi değişik sonuçlar elde edilmiştir.

KOMPLİKASYONLAR

Geç diskinezi hastalarının büyük çoğunluğunda hastalık hafif seyreder ve hastalar gerçekten hastalıklarının farkında olmayabilirler. Bu gibi vakalarda geç diskinezi çoğunlukla estetik bir problemdir, ancak sosyal ilişkileri bozabilir ve

çalışma hayatında sorun oluşturabilir. Geç diskinezi hastalarının yaklaşık %5-10'u diskinezi sebebiyle malüliyet gösterirler. Orofasiyel hareketler yemek yeme ve protezleri taşımada sıkıntı oluşturabilir ve sonuçta kilo kaybı ya da kaşeksi gelişebilir. Faringeal tutulum nadiren aspirasyon pnömonisine yol açabilir. Ekstremitelerin ve gövdenin tutulumu, hastanın dolaşmasını engelleyebilir. Diyafragmatik tutulum, solunum fonksiyonlarında bozulmaya ve hatta solunum yetmezliğine sebep olabilir ve konuşma anormallikleri nadir değildir (3). Ağır formlarında nadir de olsa dil ve gövde kaslarında hipertrofi gelişebilir (49). Sürekli kas faaliyeti sebebiyle kreatin kinaz düzeylerinde bir yükselme olabilir, ancak malign rabdomyoliz bildirilmemiştir. Bir çalışmada geç diskinezili şizofrenlerdeki ölüm oranının, diskinezisi olmayan şizofrenlerden iki kat fazla olduğu bildirilmiştir, ancak bunun sebepleri tam olarak belirlenememiştir (50).

Geç diskinezi ile bilişsel bozukluk arasında da ilişki vardır (51). Ancak bazı hastalarda tespit edilen bilişsel işlev bozukluğunun geç diskinezinin başlamasından evvel de olup olmadığı açık değildir (52).

RİSK FAKTÖRLERİ

Sosyodemografik faktörler

İlerlemiş yaş, geç diskinezi için en önemli risk faktörüdür. Yaş ile geç diskinezinin hem yaygınlığı hem de ciddiyeti arasında doğrusal bir ilişki var gibi görünmektedir (53). Yaşlılarda geç diskinezi sık olmakla kalmayıp, büyük ihtimalle daha ağır seyretmekte, nöroleptik tedavisi sırasında erken ortaya çıkmakta ve geri dönüşümsüz olmaktadır. Yaş ile geç diskinezinin iyileşmesi arasında negatif bir ilişki söz konusudur. Aynı zamanda yaşlılarda geç diskinezinin orofasiyel görünümü daha sık olmaktadır. Geç diskinezinin yaygınlığı yaşlı hastalarda %50-70 iken, 40 yaşın altındakilerde yaklaşık %5-10'dur (4,42,53,54).

Yapılan çalışmaların büyük bir kısmına göre, kadınlarda erkeklere kıyasla geç diskinezi riski daha fazladır (1.7:1), ancak bazı çalışmalarda bu doğrulanmamaktadır (4,42,55). Yaşlı geç diskinezi hastalarında, yaş ve cinsiyet arasında bir etkileşim olduğu izlenimini veren bir etkileşim de söz konusu olabilir (56). Kadınların geç diskineziye neden daha yatkın oldukları çok açık değildir. Östrojen durumu, daha yüksek dozda vücut ilaç dağılımı (mg/kg) ve duygudurum bozukluklarının daha sık görülmesi (57) gibi risk faktörleri katkıda bulunan etkenler olabilir.

Amerikalı zencilerde yüksek oranda ve Çinliler ile diğer Asyalılarda düşük oranda geç diskinezi bildirilmesi bazı etnik farklılıkları ortaya koymuş, ancak temelde yatan sebep anlaşılamamıştır (58,59).

Psikiyatrik bozukluk

Nöroleptikler birçok psikiyatrik bozuklukta ve bazen kusma, ajitasyon ve uykusuzluk gibi diğer endikasyonlarda kullanılmaktadır. Doz ve kullanım süresi farklı endikasyonlar için oldukça değişmektedir ve geç diskinezi için psikiyatrik bozukluğun kendisinin sergilediği rölatif riski değerlendirmek güçtür. Psikiyatri dışı durumlarda da nöroleptik kullanımına bağlı geç diskinezi bildirildiğinden (60), mutlaka psikiyatrik hastalık bulunması gerekli değildir. Bazı araştırmacılar nöroleptiklerle uzun süre tedavi edilen duygudurum bozukluğu hastalarında nispeten yüksek oranda geç diskinezi olduğunu belirtmişlerdir, ancak bu bulgu tutarsızdır ve belki de geç başlangıçlı olmayan, erken vakaları yansıtmaktadır (58). Kane ve ark. (61) afektif ve şizoafektif bozukluklar için %26'lık, şizofreni için %18'lik bir insidens bildirmişlerdir. Şizofrenlerde ailevi duygudurum bozukluğu öyküsünün riski arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca depresyon, geç diskinezide duruma bağlı bir alevlenmeye yol açabilir (62). Mani ise aksi yönde tesir eder (63).

Şizofreninin geç diskinezi riskini arttırdığı veya azalttığı bilinmemektedir. Şizofrenideki spontan diskineziler ve geç diskinezi arasındaki benzerlik, şizofreninin bir risk faktörü olduğuna delil kabul edilmiştir, ancak aksi de iddia edilmiştir (64). Negatif belirtileri, bilişsel bozukluğu ve nörolojik defisitleri olan şizofrenler daha büyük risk altındadırlar (10). Geç diskinezinin varlığı şizofreni için kötü bir prognoz belirtecidir.

Beyin hasarının (epilepsi, kafa travması, demans, vs) varlığı, risk faktörü sayılmıştır, fakat deliller tutarsızdır. Nöroleptiklerle tedavi edilen Tourette sendromlu hastalarda muhtemelen şizofrenlerden daha az sıklıkla geç diskinezi geliştiği bilinmektedir, çünkü hastalar gençtir ve küçük dozlarda nöroleptik kullanılır (65).

Hastayla ilgili diğer faktörler

Son zamanlarda sigara, alkol suistimali ve diyabet gibi değişkenler risk faktörü olarak ilgi odağı olmuşlardır. Yakın geçmişteki bir çalışma, alkol ve ilaç suistimalinin geç diskinezi riskini üç kat arttırdığını ortaya koymuştur (66). Alkolikler ve sigara içenlerde geç diskinezi kadar spontan diskinezi prevalansı da artmıştır (67). Diyabetikler de hem spontan diskinetik hareketler (%21), hem de geç diskinezi (%79) için artmış risk taşırlar (68). Woerner ve ark. (69)

nöroleptik alan diyabetikler için diyabetik olmayanlara kıyasla 2.3 kat fazla bir risk oranı bildirdiler (yaşlı diyabetiklerde risk daha büyüktür). Diyabetiklerde artmış geç diskinezi riskini açıklamak üzere, beyin insülin rezistansı ve oksiradikal aracılı merkezi mikrovasküler anormallikler arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (70).

Daha geniş çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç olsa da, fenilketonürisi olanlarda geç diskinezi oranlarının arttığı tespit edilmiştir (71). Başka bir araştırmada da plazma fenilalanin – nötr amino asit oranının diskinezi için bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (72).

Geç diskinezili hastaların, ötekilere göre nöroleptikleri daha yavaş metabolize ettikleri de gösterilmiştir. Yani sonuçta nöroleptikler bu hastaların kanında daha uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonda kalmaktadır.

Nöroleptiklere bağlı akut ekstrapiramidal yan etki gelişimine yatkın olan hastaların, geç diskinezi için de yüksek risk taşıdıkları belirtilmiştir (73). Bazal gangliyon hastalığına karşı bu duyarlılığın temel sebebi anlaşılamamıştır. Genetik faktörler araştırılmış ve ilginç bulgular elde edilmiştir. CYP2D6 geninin mutat allellerinin heterozigot taşıyıcıları geç diskineziye artmış duyarlılık göstermektedirler (74,75). Benzer şekilde CYP1A2 enziminin promoter bölgesindeki işlevsel polimorfizmin de geç diskinezi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (76). Geç diskinezi ile dopamin D3 reseptör gen varyantı arasında da bir ilişki olduğu bildirilmiştir (77).

İlaçla ilgili faktörler

Nöroleptik ilaçlar:
Düşük dozda nöroleptik tedavisi, yüksek doz tedaviye göre daha düşük oranda bir geç diskinezi riski oluşturur. Yakın dönemdeki uzunlamasına çalışmalar bu konuya deneysel destek sağlamaktadır (58,78). Öte yandan, düşük doz nöroleptik tedavisi sonunda geç diskinezi oluşsa bile, bu diskinezinin remisyona girme şansı daha yüksektir. Eski çalışmalarda, nöroleptiklerin zaman zaman kesilmesinin (ilaç tatilleri) geç diskinezi riskini arttırabileceği bildirilmişse de, yeni çalışmalar, ilk belirtiler ortaya çıkmaya başladıktan sonra nöroleptiklerin kesilmesinin diskinezinin düzelmesi ve remisyonda seyretmesi için önemli bir şart olduğunu göstermiştir. Bugünkü eğilim, ilk değerlendirmelerin aksine intermitant (aralıklı) tedavinin geç diskinezi insidansını azalttığı şeklindedir. Uzunlamasına çalışmalar, kullanım süresiyle birlikte yeni vakalar eklenirken prevalansın da arttığını, ancak 5 yıllık kullanımdan sonra bir platoya

ulaşılabileceğini savunmaktadır. Bundan sonra yeni vakalar ortaya çıkmaya devam eder, ancak diğerleri remisyona girdiğinden genel prevalans ilk 5 yıldan sonra belirgin olarak yükselemez (61,73,79). Özetle, toplam nöroleptik yükü bir risk faktörü olarak kabul edilebilir ve bunu en aza indirmeye çalışmak gerekir. Nöroleptik kan düzeyleri ve geç diskinezinin ortaya çıkışı arasındaki ilişkiyi araştıran veriler tutarsızdır (4).

Geleneksel antipsikotiklerden birinin farklı olarak diğerlerinden daha az risk taşıdığı konusunda inandırıcı bir kanıt yoktur. Depo nöroleptiklerin geç diskineziye yol açma riskinin daha yüksek olduğu konusunda da deneysel kanıt bulunmamaktadır (4). Atipikler geç diskinezi riskini oldukça azaltmışlarsa da vaka bildirileri (80,81), atipik antipsikotiklerle tedavi edilen, daha öce hiç tipik antipsikotik kullanmamış hastalarda geç diskinezi gelişmesinin mümkün olduğunu göstermektedir. Bunlar arasında en çok geç diskineziye yol açtığı bildirilenler risperidon ve olanzapindir. Klozapin geç diskinezi açısından en güvenli ilaçtır. Hatta geç diskinezinin remisyona girmesine yol açtığı düşünülmekte ve tedavide önerilmektedir (82).

Diğer ilaçlar:
Antikolinerjiklerin geç diskineziyi alevlendirdiği veya latent geç diskineziyi manifest hale getirdiği bilinmektedir, ancak bizzat kendisinin geç diskinezi için bir risk faktörü olduğu konusunda yeterli delil yoktur (4). Afektif bozukluklarda birlikte lityum verilmesinin muhtemelen geç diskinezi riskini azalttığı iddia edilmektedir (83).

PATOFİZYOLOJİ

Dopamin aşırı duyarlılığı hipotezi

Geç diskinezinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalık hakkındaki geleneksel yaklaşımların çoğu, antipsikotikler ve diğer dopamin (DA) antagonistlerinin altta yatan sebep olduğunu var saymaktadır. Bunun sonucunda geç diskinezi ile ilgili olarak 1970'ler ve 1980'lerde hakim olan DA aşırı duyarlılığı hipotezi ortaya atılmıştır (84). Hipotez kısaca, DA antagonistlerinin kronik kullanımının postsinaptik dopamin aşırı duyarlılığına yol açtığını ve böylece geç diskineziye ait hiperkinetik durumun geliştiğini ifade etmektedir. Bu hipotez birçok klinik ve laboratuar gözlemle uyumludur. Geç diskineziyi ağırlaştırdıkları bilinen L-dopa ve amfetamin gibi DA agonistleri, kendileri de diskinezi oluştururlar. DA antagonistleri geç diskineziyi baskılayabilirler. Geç diskinezi sıklıkla DA blokajının ortadan kalkmasıyla

belirgin hale gelir ve nöroleptik dozu arttırılınca düzelir. Hayvan modellerinde, DA aşırı duyarlılığının oldukça tutarlı olduğu kanıtlanmıştır (85).

Bu hipotezin çeşitli kısıtlamaları vardır. Hayvan modellerindeki bazı gözlemler klinik gözlemlerle uyuşmamaktadır. Örneğin, ratlardaki DA aşırı duyarlılığı hızla ortaya çıkar (sıklıkla tek bir enjeksiyonu takiben) ve DA antagonistinin kesilmesinden sonra kısa bir süre devam eder. Hayvanlardaki aşırı duyarlılık, DA antagonistleriyle duyarsızlaştırmadan sonra azalmaktadır, ancak bu ilaçlar geç diskinezi tedavisinde etkili değildirler. Ayrıca geç diskinezi, hastaların sadece bir bölümünde gelişirken, hayvanlardaki aşırı duyarlılık neredeyse istisnasız hepsinde görülür. Dopamine aşırı duyarlı ratlar davranışsal değişiklik göstermezler. Geç diskinezi benzeri bir durum gelişen ratlar, DA aşırı duyarlılığı kaybolduktan sonra da bu tip hareketler sergilemeye devam ederler. Geç diskinezi hastalarında, DA aşırı duyarlılığına ait doğrudan bir delil (postmortem çalışmalar, BOS çalışmaları ya da PET kullanılan radyoligand görüntüleme çalışmaları) bulunmamaktadır. Geç diskinezisi olan hastalarla olmayan kontroller arasında dopaminin aracılık ettiği endokrin işlevlerde farklılık yoktur. Klinik gözlemler ve karşılaştırma çalışmalarına göre geç diskinezi hastalarındaki dopamin agonistleri ve antagonistlerinin etkileri de tutarsızdır. Ayrıca DA hipotezi, birçok şizofrende ve sağlıklı bireyde spontan diskinezi ortaya çıkışını, yaşla birlikte artan riski ve diğer birçok hastayla ilgili faktörü açıklayamamaktadır.

Bu sebeple DA hipotezi geç diskinezinin sadece bazı yönlerini açıklamakta ve yetersiz olduğu düşünülmektedir. Bazı değişiklikler ileri sürülmüştür. Bu değişiklik tekliflerinden biri, geç diskineziye yatkın hastaların DA blokajına yanıt olarak DA döngüsünde daha büyük ve daha kalıcı artış gösterdikleridir (86). Bunun için insanlarda kanıt bulunamamıştır. Diğer bir öneri, geç diskinezinin D1 ve D2 dopamin reseptör alt tipleri arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıktığıdır (87). Bu ikinci öneri, yaşlanan beyinde D1 reseptörlerinin artışı ve D2 reseptörlerinin azalması gözlemiyle uyumludur. Artan yaş, bilindiği gibi geç diskinezi için en önemli risk faktörüdür.

GABA yetersizliği hipotezi

DA hipotezindeki yetersizlik, başka patofizyolojik modellerin arayışına yol açmıştır. Nöroleptiklerin etkilediği diğer nörotransmitterlerden norepinefrin (NE), serotonin (5HT) ve asetilkolindeki (ACh) değişiklikler incelenmiş, ancak _–aminobütirik asitteki (GABA) değişiklikler, geç diskinezi gelişimi için en göze çarpan sebep olarak dikkati çekmiştir (87). Striatal GABA nöronlarının bir

alt grubundaki azalmış etkinliğin geç diskinezinin temeli olduğu ileri sürülmüş ve bu, hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen delillerle desteklenmiştir. Ratlardaki çalışmalar (87,88) kronik nöroleptik kullanımının GABA döngüsünü azalttığını ve GABA reseptörlerini arttırdığını göstermiştir. Bu durum azalmış GABA salınımı ya da GABA terminallerinin kaybıyla açıklanabilir. Nöroleptik verilen hayvanlarda, diskinezi gelişimiyle uyumlu olarak, GABA sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) seviyelerinde bir azalma olduğu gösterilmiştir (88). Bir GABA antagonisti olan bicuculine doğrudan substantia nigraya enjekte edildiğinde ratlarda diskineziye yol açmaktadır (88). Bazı insan çalışmaları da GABA hipotezini desteklemektedir. Küçük bir çalışmada geç diskinezili hastaların subtalamik çekirdeklerinde GAD azalması (89) ve başka bir çalışmada geç diskinezili hastalarda BOS'ta GABA seviyelerinde azalma (90) gösterilmiştir. Geç diskinezili hastalarda GABA projeksiyonlarınca kontrol edilen bir göz hareketi olan sakkadik distraktibilitede artış bildirilmiştir (9).

Nörodejenerasyon hipotezi

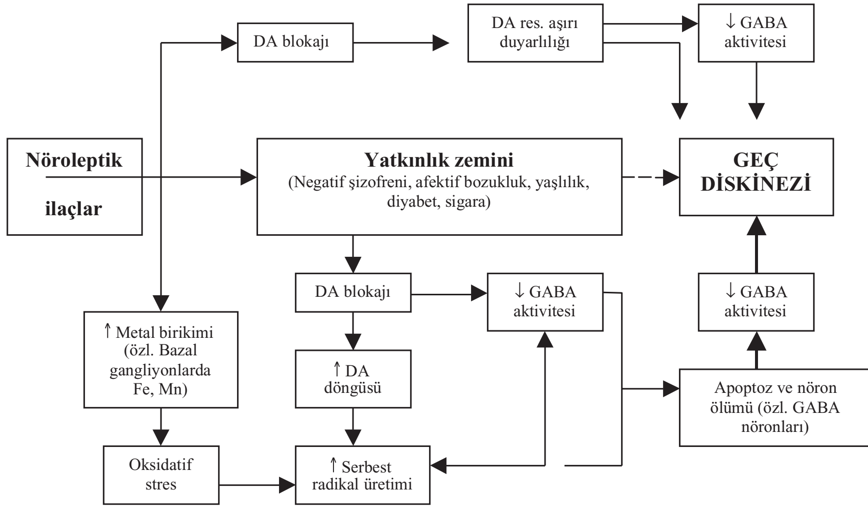
Nörodejenerasyon hipotezine göre geç diskinezi, özellikle striatumda olmak üzere nöroleptiğe bağlı nöron kaybının bir sonucudur (91). Gunne ve Andren (92), dejenerasyonun globus pallidumdan talamusa uzanan GABAerjik nöronlarda olduğunu ileri sürdüler. Hücre hasarı için birbiriyle ilişkili iki mekanizma söz konusudur ve her ikisi de nöronların apoptotik ölümüne yol açar: Serbest radikallerin üretimi ve eksitotoksisite.

Serbest radikal hipotezi ve artmış oksidatif stres olgusunu destekleyen mekanizmalar şu şekilde açıklanabilir:

1. Nöroleptikler bazal gangliyonlar gibi katekolaminden zengin sahalarda, serbest radikallerin aşırı üretimiyle sonuçlanan katekolamin döngüsünü arttırırlar. Bu bölgelerdeki yüksek oksidatif metabolizmadan dolayı, nöronlar membran lipid peroksidasyonuna ve hücre ölümüne özellikle hassastırlar.
2. Nöroleptikler bazal gangliyonlarda, serbest radikal mekanizması aracılığıyla nörotoksik olabilen demir birikimine yol açarlar (34).
3. Geç diskinezi hastalarında plazma fosfolipidlerindeki esansiyel yağ asitlerinde bir azalma ve bu hastalarda BOS lipid peroksidasyon indeksinde artış vardır (93), ancak bulgular her zaman tutarlı değildir.
4. Geç diskinezinin tedavisi ve önlenmesinde antioksidanların (E vitamini) yararlı olduğu çelişkili de olsa insan çalışmalarıyla gösterilmiştir (94,95,96).

5. Hipotez, geç diskinezide yaş, diyabet, sigara ve beyin hasarı gibi faktörlerin risk faktörü oluşu, geç diskinezinin bir kısmının geri dönüşümsüz olması ve şizofrenide spontan diskinezilerin ortaya çıkabilmesi konularıyla uyumludur.

Hücre hasarı için eksitotosisite mekanizması ileri sürülmüştür, çünkü dopaminin eksitatör nörotransmitterler üzerine inhibitör bir etkisi vardır ve dopamin D2 blokajı striatumda glutamat ve aspartat salımında artışa yol açar (97). N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin ve NMDA olmayan glutamat reseptörlerinin uzun süreli aktivasyonu hücre proteinlerinde, zarlarında ve DNA'sında oksidatif hasara ve sonunda hücre ölümüne yol açar. Glutamaterjik ve serbest radikal mekanizmalarının, striatumda oksidatif hasarı arttıracak bir kısır döngü oluşturan oldukça önemli ikincil etkileşimleri vardır (98). Bir çalışmada geç diskinezi hastalarının BOS'nda yüksek konsantrasyonda N-asetilaspartat, N-aspartilglutamat ve aspartat bulunduğu bildirilmiştir (98).



Şekil 1: Geç diskinezinin fatofizyolojik mekanizmaları. Nöroleptikler ya reseptörlere doğrudan etkiyle, ya da nöron kaybına (özellikle striatal GABAerjik nöronlar) yol açan serbest radikalleri ve eksitotoksik hasarı arttırarak diskineziye sebep olurlar. Muhtemelen her iki mekanizma da rol oynamakta ve beyindeki bir yatkınlık ve diğer risk faktörleri zemininde etkili olmaktadırlar (99).

Sentetik bir yaklaşım

Yukarıdaki hipotezlerin her birini destekleyen deliller bulunduğundan, bir sentez gereklidir ve böyle bir girişim Şekil 1'de gösterilmiştir. Özetle, serbest radikal ve eksitatör mekanizmalar, striatumdaki artmış katekolamin döngüsü ve oksidatif metabolizma sebebiyle nörotoksisiteye ve özellikle GABAerjik striatal nöronlarda hücre ölümüne yol açarlar. Bu, lateral pallidal nöronların disinhibisyonuna ve sonuçta yaygın dopaminerjik etki ile belirginleşen geç diskinezideki hiperkinetik duruma yol açar. DA antagonizmasının ortadan kalkması, latent hiperkinetik bir durumun gelişmesini sağlayacaktır. Bu yüzden nöroleptiklerin DA reseptör antagonizması, geç diskinezi patogenezinde önemlidir, ancak aracılık eden mekanizmalar çok sayıdadır ve DA reseptör aşırı duyarlılığı, patogenezin sadece bir yönüdür ve en önde geleni değildir (99).

TEDAVİ

Çeşitli ilaçlar denemiş olmasına karşın, bugün için geç diskinezinin etkin bir tedavisi yoktur. Esas tedavi stratejisi koruyucu yaklaşımdır. Geç diskinezi bir kez ortaya çıktıktan sonra, belirtileri en aza indirmeye ve zaman içinde hastalığın kötüleşmesine sebep olabilecek devam eden risk faktörlerinin azaltmaya çalışmalıdır.

Önleme

Nöroleptik ilaçlar, özellikle şizofreni ve diğer psikozlar ile akut mani, psikotik depresyon ve Tourette sendromunda esas tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Bu ilaçların kullanımının belirlenmiş endikasyonlarla sınırlandırılması ve mümkün olduğunda alternatif tedavilerin devreye sokulması düşünülmelidir. Ajitasyon, kişilik bozuklukları, anksiyete, uykusuzluk ve duygudurum bozukluklukları gibi endikasyonlarda kullanırken dikkatli olunması tavsiye edilir. Çocuklarda ve yaşlılarda kullanımı ilave bir özen gerektirir. Nöroleptik kullanılması gerekiyorsa, psikotik relaps riskini de göz ardı etmeden, en düşük dozu en kısa süreyle kullanarak hastanın ilaca maruz kalma oranı en aza indirilmelidir. Atipik antipsikotiklerin ilk seçenek ilaç olarak kullanılması henüz açıkça tavsiye edilemese de, klinisyenlerin çoğu bu stratejiyi giderek daha fazla benimsemektedirler. Uzun süreli nöroleptik tedavisi alan hastalar, ilacın devamı ve geç diskinezinin erken belirtileri açısından periyodik olarak (yaklaşık her üç ayda bir) değerlendirilmelidirler. Geç diskinezi belirtilerinin takibi için AIMS gibi standardize bir araç kullanılması tavsiye edilir. Bu değerlendirmeler, uygun bir şekilde hastanın tıbbi kayıtlarına geçirilmelidir.

Antipsikotik ilaç tedavisi boyunca hastanın bilgilendirilmiş onayı ve ailenin katılımı gereklidir. Hastanın bu bilgileri anlayamadığı veya onay için ehil olmadığı kanaati oluşursa, ailenin rızası daha da önemlidir. Böyle durumlarda, hasta tekrar ehil hale gelir gelmez onayı alınmalıdır. Hasta ve ailesi tedavinin risk ve faydaları açısından periyodik olarak eğitilmelidirler. Bilgilendirilmiş onay, doktor-hasta ilişkisinde devam eden bir süreçtir ve detaylı hukuki bir belgenin protokol icabı imzalanması olarak algılanmamalıdır. Bu belgelerin tıbbi kayıtlarının saklanması, psikiyatrist için medikolegal problemlerde en iyi korumadır.

İlaç Tedavisi

Hastaya muhtemel geç diskinezi tanısı konulduğunda, ilk adım psikiyatrik durumun ayrıntılı gözden geçirilmesi ve nöroleptik tedavinin devamının gerekip gerekmediğinin değerlendirilmesidir. Devam eden antipsikotik tedaviyle geç diskinezi mutlaka kötüleşir diye bir kural yoktur, ancak sorumlu ilacın kesilmesi remisyon için en iyi şanstır. Tedavide nöroleptiklere alternatif ilaçlar da düşünülmelidir. İlaca ara vermek klinik olarak mümkün değilse, deneysel delillere dayanmasa da, mümkün olan en düşük etkin doza inilmesi önerilir (100). Atipik bir ilaca geçilmesi de düşünülebilir. Geç diskinezide atipiklerden sadece klozapinin güvenli olduğu ıspatlanmış olmasına karşın, diğer atipik ilaçlar da geleneksel antipsikotiklere göre nispeten daha güvenlidirler. Eğer kullanılıyorsa antikolinerjik ilaçlar kesilmelidir. Hastanın diş sağlığı en iyi düzeye getirilmeli ve gerekiyorsa protetik diş tedavisi önerilmelidir. Bilgilendirilmiş onay gibi, hasta ve ailesinin eğitimesi bu aşamada da önem taşır. Geç diskinezi belirtilerinin nöroleptik dozunun arttırılması yoluyla baskılanması genellikle önerilmez. Çünkü bu durumda diskinezi ilerleyebilir ve tedavi daha da güçleşir. Bunun tek istisnası çekilme diskinezisinin geçici olarak baskılanmasıdır. Böylece nöroleptik dozu daha tedrici azaltılabilir.

Geç diskinezi hastalarının çoğunda ilave bir tedavi yaklaşımına ihtiyaç yoktur, ancak hastalığın seyri düzenli olarak takip edilmelidir. Orta ve ağır diskinezide özellikle hareketleri düzelten bir ilaç tedavisi gerekebilir. Geç diskinezi tedavisinde birçok ilaç denenmiş, ancak belirgin olarak üstün, tüm vakalarda etkili veya yan etkisi olmayan bir ilaç bulunamamıştır. Kişinin belirli bir ilaca vereceği yanıtı önceden kestirmek güçtür. Bu yüzden denenen ilaçların açıkça sıralandığı sistematik bir tedavi planı yapılması önerilir. Tedavide sık kullanılan ilaçlar burada tartışılacaktır.

Dopamin aktivitesini değiştirme stratejisi zaman zaman başarılı olmuştur. Yukarıda belirtildiği gibi DA antagonistlerinin yüksek dozlarda kullanılması

nadiren tercih edilir. Tetrabenazin ve oksipertin gibi katekolamini tüketen ilaçlar faydalı olabilir. Bir grup araştırmacı tarafından oksipertinin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir, fakat etkinliği uzun süre muhafaza edilememiştir (101). Diğer taraftan tetrabenazin sistematik olarak araştırılmamıştır, ancak klinik deneyimler hastaların bir bölümünde etkili olduğunu ileri sürmektedir. En olumlu sonuçlar ilacın uzun süreli etkinliğini savunan Jankovic ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (102). Tetrabenazinin sıklıkla kullanılan günlük doz aralığı 25-150 mg'dır. Sık karşılaşılan yan etkiler uyuşukluk, parkinsonizm, depresyon, uykusuzluk, sinirlilik ve akatizidir. Atipik nöroleptiklerden klozapinin özel bir antidiskinetik etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (103). Dopamin aşırı duyarlılığını tersine çevirmek için kısa süreli DA agonisti (bromokriptin, pergolid) ya da DA prekürsörü (L-dopa) kullanma yaklaşımının klinikte etkili olmadığı gösterilmiştir (2).

Etkinliği konusunda kontrollü çalışmalar yapılmış GABAerjik ilaçlar da çok dikkat çekmiştir. Bazı hastalarda faydalı ve denemeye değer olabilirler. Bu sınıfta en sık kullanılan ilaçlar sodyum valproat, klonazepam, diazepam, baklofen ve progabiddir. Geç diskinezi tedavisinde denenmiş ilaçlardan üçüncü grup antiadrenerjik ilaçlardır (özl. propranolol, klonidin). Kolinerjik ilaçların (kolin, lesitin, deanol) faydası şüphelidir. Geç diskinezi tedavisinde zaman zaman başarılı olan başka birçok ilaç kullanılmıştır. Bu ilaçların listesi Tablo 5'tedir.

Her ne kadar klinik çalışmalar bugüne kadar antioksidanların tedavideki rolüne odaklanmışsa da, yeni yaklaşım antioksidanların hem tedavide hem önlemede kullanılmasıdır. Yakın zamana kadar yayınlanmış 11 pilot çalışmanın dokuzunda E vitamininin yararlı etkisi kanıtlanmıştır (94), ancak tüm bu çalışmalar kısa sürelidir. Adler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (96) 28 denekte 8 ay süreyle günlük 1600 IU dozunda kullanılan E vitamininin etkileri araştırılmış ve onuncu haftadan itibaren başlayıp 36 hafta boyunca devam eden belirgin etkinlik saptanmıştır. E vitamini etkisinin plasebodan pek farklı olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (104). Diğer antioksidanlarla ilgili çalışmalar henüz sınırlıdır.

Ağır ve dirençli geç diskinezi vakalarında derin serebral stimulasyon ve pallidotomi gibi cesaret gerektiren ölçümlerin faydası zaman zaman yayınlanan çalışmalarla doğrulanmıştır (105,106).

Kaynaklar

1. Faurbye A, Rasch PJ, Bender Peterson P, Brandenborg G, Pakkengerg H. Neurological symptoms in the pharmacotherapy of psychoses. Acta Psychiatrica Scandinavica 1964; 40:10- 26
2. Jeste DV & Wyatt RJ. Understanding and treating tardive dyskinesia. New York: Guilford Press, 1982
3. Kruk J, Sachdev P, Singh S. Respiratory dyskinesia: a review and five new cases. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 1995; 7:223- 229
4. Kane JM, Jeste DV, Barnes TRE et al. Tardive dyskinesia: a task force report of the American Psychiatric Association. Washington: American Psychiatric Press, 1992
5. Burke RE, Fahn S, Jankovic J et al. Tardive dystonia: late onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. Neurology 1982; 32:1335- 1346
6. Sachdev PS. Risk factors for tardive dystonia: a case control comparison with tardive dyskinesia. Acta Psychiatrica Scandinavica 1993; 88:98- 103
7. Schooler NR & Kane JM. Research diagnosis for tardive dyskinesia [letter]. Archives of General Psychiatry 1982; 39:486- 487
8. Guy W. Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS). ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Washington: United States Government Printing Office, 1976: 534-537
9. Thaker GK, Nguyen JA, Tamminga CA. Increased saccadic distractability in tardive dyskinesia: functional evidence for subcortical GABA dysfunction. Biological Psychiatry 1988; 1:49- 59
10. Waddington JL, Youssef HA, Dolphin C, Kinsella A. Cognitive dysfunction, negative symptoms, and tardive dyskinesia in schizophrenia. Archives of General Psychiatry 1987; 44:907- 912
11. Sachdev P. Akathisia and restless legs. New York: Cambridge University Press, 1995
12. Chouinard G, Jones B, Annable L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychoses. American Journal of Psychiatry 1978; 135:1409 -1410
13. Wilson I, Garbutt J, Lanier C, Moylan J, Nelson W, Prange AjJr. Is there a tardive dysmentia? Shizophrenia Bulletin 1983; 9:187 -192
14. Gualtieri C, Quade D, Hicks R, Mayo JP, Shroeder SR. Tardive dyskinesia and other clinical consequences of neuroleptic treatment in children and adolescents. American Journal of Psychiatry 1984; 141:20- 23
15. Ayd FJ. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. Journal of the American Medical Association 1961; 175:154-160
16. Villeneuve A. The rabbit syndrome: a peculiar extrapyramidal reaction. Canadian Psychiatric Association Journal 1972; 17 (Suppl. 2):SS69-SS72
17. Clayton AH. Antidepressant-induced tardive dyskinesia: review and case report. Psychopharmacological Bulletin 1995; 31:259-264
18. Leo RJ. Movement disorders associated with serotonin selective reuptake inhibitors. Journal of Clinical Psychiatry 1996; 57:449- 454
19. Klawans HL & Barr A. Prevalence of spontaneous lingual-facial-buccal dyskinesias in the elderly. Neurology 1982; 32:558- 559
20. Kane JM, Weinhold P, Kinon B, Wegher J, Leader M. Prevalence of abnormal involuntary movements ('spontaneous dyskinesias') in the normal elderly. Psychopharmacology 1982; 77:105- 108

21. Waddington JL & Crow TJ. Abnormal involuntary movements and psychosis in the preneuroleptic era and in unmedicated patients: implications for the concept of tardive dyskinesia. In: Wolf ME, Mosnaim AD, eds. Tardive dyskinesia: biological mechanisms and clinical aspects. Washington: American Psychiatric Press, 1988:49-66
22. Chorfi M & Moussaoui D. Les schizophrenes jamais traites n'ont pas de movements anormaux type dyskinesie tardive. Encephale 1985; 11:263- 265
23. Owens DGC, Johnstone EC, Frith CD. Spontaneous disorders of voluntary movement. Archives of General Psychiatry 1982; 39:643- 650
24. Chatterjee A, Chakos M, Koreen A et al. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-treated schizophrenic patients. American Journal of Psychiatry 1995; 152:1724- 1729
25. Gervin M, Browne S, Lane A et al. Spontaneous abnormal involuntary movements in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: baseline rate in a group of patients from an Irish catchment area. American Journal of Psychiatry 1998; 155:1202-1206
26. Yassa R & Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. Schizophrenia Bulletin 1992; 18:701- 715
27. Woerner M, Kane JM, Lieberman J et al. The prevalence of tardive dyskinesia. Journal of Clinical Psychopharmacology 1991; 11:34- 42
28. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry. 2002;63 Suppl 4:12-9
29. McAndrew JB, Case Q, Treffert DA. Effects of prolonged phenothiazine intake on psychotic and other hospitalized children. Journal of Autism and Childhood Schizophrenia 1972; 2:75- 91
30. Polizos P & Engelhardt D. Dyskinetic phenomena in children treated with psychotropic medications. Psychopharmacological Bulletin 1978; 14:65- 68
31. Paulsen JS, Caligiuri MP, Palmer B, McAdams LA, Jeste DV. Risk factors for orofacial and limbtruncal tardive dyskinesia in older patients: a prospective longitudinal study. Psychopharmacology 1996; 123:307- 314
32. Byne W, White L, Parella M, Adams R, Harvey PD, Davis KL. Tardive dyskinesia in a chronically institutionalized population of elderly schizophrenic patients: prevalence and association with cognitive impairment. International Journal of Geriatric Psychiatry 1998; 13:473- 479
33. Gualtieri CT, Schroeder SR, Hicks RE, Quade D. Tardive dyskinesia in young mentally retarded individuals. Archives of General Psychiatry 1986; 43:335- 340
34. Sachdev PS. Drug-induced movement disorders in institutionalized adults with mental retardation: clinical characteristics and risk factors. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 1992; 26:242- 248
35. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients: a prospective longitudinal study of 266 patients. Archives of General Psychiatry 1995; 52:756- 765
36. Jeste DV, Rockwell E, Harris MJ, Lohr JB, Lacro J. Conventional vs. newer antipsychotics in elderly patients. Am J Geriatr Psychiatry. 1999;7(1):70-6
37. Chouinard G, Annable L, Mercier P, Ross-Chouinard A, Moore P. A five-year follow-up study of tardive dyskinesia. Psychopharmacological Bulletin 1986; 22:259- 263
38. Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Paine SS. The natural history of tardive dyskinesia. Journal of Clinical Psychopharmacology 1988; 8:31- 33

39. Bergen JA, Eyland EA, Campbell JA et al. The course of tardive dyskinesia in patients on long-term neuroleptics. British Journal of Psychiatry 1989; 154:523- 528
40. Casey, D. Spontaneous and tardive dyskinesias: clinical oratory studies. Journal of Clincal Psychiatry 1985; 46:42-47
41. Casey, D. Tardive dyskinesia: reversible and irreversible. In: Casey D. et al, editors. Dyskinesia, Research and Treatment. Berlin: Springer-Verlag, 1985: 88-97
42. Casey, D. Tardive dyskinesia. In: (Meltzer H, editor. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. New York: Raven Press, 1987: 1411-1419
43. Casey, D. Tardive dyskinesia. Western Journal of Medicine 1990;153:535-541
44. Casey D, Gerlach J. Tardive dyskinesia: what is the long-term outcome? In: Casey D, Gardos G, editors. Tardive Dyskinesia and Neuroleptics: From Dogma to Reason. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1986: 76-97
45. Casey DE & Gardos G. Tardive dyskinesia: outcome at 10 years [abstract]. Schizophrenia Research 1990; 3:11
46. Eyles D, Pond S, Van der Schyf C, Halliday G. Mitochondrial ultrastructure and density in a primate model of persistent tardive dyskinesia. Life Science 2000; 66:1345-1350
47. Mion C, Andreasen N, Arndt S, Swayze V, Cohen G. MRI abnormalities in tardive dyskinesia. Psychiatry Research 1991; 40:157-166
48. Brown K, Whit T, Wardlaw J, Walker N, Foley D. Caudate nucleus morphology in tardive dyskinesia. British Journal of Psychiatry 1996; 169:631-636
49. Fann W, Stafford J, Malone R, Frost J, Richman B. Clinical research techniques in tardive dyskinesia. American Journal of Psychiatry 1977;134:759-762
50. Yagi G, Takamuja M, Kauba S, Kanijima K. Mortality rates of schizophrenic patients with tardive dyskinesia during 10 years: a controlled study. Keio Journal of Medicine (Tokyo) 1989; 38:70- 72
51. Casey D. The relationship of pharmacology to side effects. Journal of Clinical Psychiatry 1997; 58 (Suppl. 10):55-62
52. Waddington, JL, O'Callaghan E, Larkin C, Kinsella A. Cognitive dysfunction in schizophrenia: organic vulnerability factor or state marker for tardive dyskinesia? Brain and Cognition 1993;23:56-70
53. Smith JM & Baldessarini RJ. Changes in prevalence, severity and recovery in tardive dyskinesia with age. Archives of General Psychiatry 1980; 37:1368- 1373
54. Casey D. Will the new antipsychotics bring hope of reducing the risk of developing extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia? International Clinical Psychopharmacology 1997; 12 (Suppl. 1):S19-S27
55. Morgenstern H, Glazer W. Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications. Archives of General Psychiatry 1993; 50:723-733
56. Smith J, Oswald W, Kucharski L, Waterman L. Tardive dyskinesia: age and sex differences in hospitalized schizophrenics. Psychopharmacology 1978; 58:207-211
57. Owens D. A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychiotic drugs. Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
58. Morgenstern H & Glazer WM. Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medication. Results of the Yale Tardive Dyskinesia Study. Archives of General Psychiatry 1993; 50:723- 733
59. Pandurangi AK & Aderibigbe YA. Tardive dyskinesia in non-western countries - a review. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 1995; 246:47- 52

60. Sachdev PS. Blinking-blepharospasm after chronic neuroleptic treatment. Medical Journal of Australia 1989; 150:341- 343
61. Kane JM, Woerner M, Weinhold P, Wegner J, Kinon B. Incidence of tardive dyskinesia: five-year data from a prospective study. Psychopharmacological Bulletin 1984; 20:39-40
62. Sachdev PS. Depression-dependent exacerbation of tardive dyskinesia. British Journal of Psychiatry 1989; 155:253- 255
63. Trelles L, Trelles JO, Castaneda C, Castro C. Disappearance of tardive dyskinesia in a manic attack. (French) Revue Neurologique 1985; 5:415- 416
64. Casey DE & Keepers GA. Neuroleptic side effects: acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In: Casey DE, Christensen AV, eds. Psychopharmacology: current trends Berlin: Springer-Verlag, 1988:74-93
65. Glazer VM. Clinical outcomes of pharmacotherapy for schizophrenia and implications for health economics. Journal of Clinical Psychiatry Monographs 1997; 15:22- 23
66. van Os J, Fahy T, Jones P, Harvey I, Toone B, Murray R. Tardive dyskinesia: who is at risk? Acta Psychiatrica Scandinavica 1997; 6:206- 216
67. Nilsson A, Waller L, Rosengren A, Adlerberth A, Wilhelmsen L. Cigarette smoking is associated with abnormal involuntary movements in the general male population - a study of men born in 1933. Biological Psychiatry 1997; 41:717- 723
68. Ganzini L, Heintz RT, Hoffman WF, Casey DE. The prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic treated diabetics. Archives of General Psychiatry 1991; 48:259- 263
69. Woerner MG, Saltz BL, Kane JM, Lieberman JA, Alvir JMJ. Diabetes and development of tardive dyskinesia. American Journal of Psychiatry 1993; 150:966- 968
70. Mukherjee S, Mahadik S. Diabetes mellitus and tardive dyskinesia. In: Yassa R, Nair N, Jeste D, ediyors. Neuroleptic-induced Movement Disorders. Cambridge: Cambridge University Press, 1997:82-98
71. Richardson M, Haugland M, Pass R, Craig T. The prevalence of tardive dyskinesia in a mentally retarded population. Psychopharmacological Bulletin 1986; 22:243-249
72. Richardson M, Suckow R, Whittaker R, et al. The plasma phenylalanine/large neutral amino acid ratio: a risk factor for tardive dyskinesia. Psychopharmacological Bulletin 1989; 25:47-51
73. Kane J, Woerner M, Borenstein M. Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. Psychopharmacological Bulletin 1986; 22:254- 258
74. Andreassen OA, MacEwen T, Gulbrandsen AK, McCreadie RG, Steen VM. Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. Psychopharmacology 1997; 131:174- 179
75. Ellingrod U, Schultz SK, Arndt S. Association between cytochrome P4502D6 (CYP2D6) genotype, neuroleptic exposure and abnormal involuntary movement scale (AIMS) score. Schizophrenia Research 2000; 36:1-3
76. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. Mol Psychiatry 2000; 5: 410-7
77. Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schziphrenia. Molecular Psychiatry 1997; 2:139- 145
78. Caliguiri MP, Lacro JP, Rockwell E, McAdams LA, Jeste DV. Incidence and risk factors for severe tardive dyskinesia in older patients. British Journal of Psychiatry 1997; 171:148 -158

79. Woerner M, Kane JM, Lieberman J et al. The prevalence of tardive dyskinesia. Journal of Clinical Psychopharmacology 1991; 11:34- 42
80. Kumet R, Freeman MP. Clozapine and tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry 2002; 63(2):167-8
81. Ghaemi SN, Ko JY. Quetiapine-related tardive dyskinesia. Am J Psychiatry. 2001; 158(10):1737
82. Nair CJ, Abraham G, Stanilla JK et al. Therapeutic effects of clozapine on tardive dyskinesia. Cognitive and Behavioural Practice 1998; 5:123- 131
83. Pert A, Rosenblatt JE, Sivit C, Pert CB, Bunney WeJr. Long-term treatment with lithium prevents the development of dopamine receptor supersensitivity. Science 1979; 135:509- 514
84. Klawans HL, Goetz CG, Perlik S. Tardive dyskinesia: review and update. American Journal of Psychiatry 1980; 137:900- 908
85. Burt DR, Creese I, Snyder SH. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. Science 1977; 196:326- 328
86. Scatton B. Differential regional development of tolerance to increase in dopamine turnover upon repeated neuroleptic administration. European Journal of Pharmacology 1977; 46:363 -369
87. Gerlach J & Casey DE. Tardive dyskinesia. Acta Psychiatrica Scandnavica 1988; 77:369- 378
88. Gunne LM, Haggstrom JE, Sjokvist B. Association with persistent neuroleptic-induced dyskinesia of regional changes in the brain GABA synthesis. Nature 1984; 309:347- 349
89. Andersson U, Haggstrom JE, Levi ED, Bondessan U, Valverius M, Gunne LM. Reduced glutamate decarboxylase activity in the subthalamic nucleus in patients with tardive dyskinesia. Movement Disorders 1989; 4:37- 46
90. Thaker GK, Tamminga CA, Alphs LA, Lafferman J, Ferraro TN, Hare TA. Brain gamma-aminobutyric acid abnormality in tardive dyskinesia. Archives of General Psychiatry 1987; 44:522- 529
91. Cadet JL & Lohr JB. Possible involvement of free radicals in neuroleptic-induced movement disorders: evidence from treatment of tardive dyskinesia with vitamin E. Annals of the New York Academy Sciences 1989; 570:178-185
92. Gunne LM & Andren PE. An animal model for coexisting tardive dyskinesia and tardive parkinsonism: a glutamate hypothesis for tardive dyskinesia. Clinical Neuropharmacology 1993; 16:90- 95
93. Lohr JB, Kuczenski R, Bracha HS, Moir M, Jeste DV. Increased indices of free radical activity in the cerebrospinal fluid of patients with tardive dyskinesia. Biological Psychiatry 1990; 28:535- 539
94. Egan ME, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. Schizophrenia Bulletin 1997; 23:583- 609
95. Lohr JB & Lavori P. Whither vitamin E and tardive dyskinesia? Biological Psychiatry 1998; 43:861- 862
96. Adler LA, Edson R, Lavori P et al. Long-term treatment effects of vitamin E for tardive dyskinesia. Biological Psychiatry 1998; 43:868-872
97. Carlsson M & Carlsson A. Interaction between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinson's disease. Trends in Neurosciences 1990; 13:272- 276

98. Tsai G, Goff DC, Chang RW, Flood J, Bear L, Coyle JT. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. American Journal of Psychiatry 1998; 155:1207- 1213
99. Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2000; 34:355-64
100. Gardos G & Cole JO. The treatment of tardive dyskinesias. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. Psychopharmacology: the fourth generation of progress New York: Raven Press, 1995:1503-1511
101. Soni SD, Freeman HL, Bamrah JS, Sampath G. Oxypertine in tardive dyskinesia: a long-term controlled study. Acta Psychiatrica Scandinavica 1986; 74:446- 450
102. Jankovic J & Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. Neurology 1997; 48:358- 362
103. Tamminga CA, Thaker GK, Moran M, Kakigi T, Gao XM. Clozapine in tardive dyskinesia - observations from human and animal model studies. Journal of Clinical Psychiatry 1994; 55:102- 106
104. Adler LA, Rotrosen J, Edson R, at al. Vitamin E Treatment for Tardive Dyskinesia, Arch Gen Psychiatry. 1999;56:836-841
105. Weetman J, Anderson IM, Gregory RP, Gill SS. Bilateral posteroventral pallidotomy for severe antipsychotic induced tardive dyskinesia and dystonea. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1997; 63:554- 556
106. Wang Y, Turnbull I, Calne S, Stoessl AJ, Calne DB. Pallidotomy for tardive dyskinesia. Lancet 1997; 349:777- 778

Bölüm 42

NÖROLEPTİK MALİGN SENDROM

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ

Kırk yıl önce nöroleptik malign sendromun (NMS) ilk kez tanımlanmasından sonra bu nadir görülen fakat son derece ciddi ve ölümcül potansiyele sahip ilaç reaksiyonunun görünümü, seyri, tedavisi ve patogenezi ile ilgili birçok bilgi toparlanmış ve yayınlanmıştır. Bununla birlikte bir çok hekimin bu bozukluğu tam olarak tanımaması nedeni ile çok dikkatli olmak gerekmektedir.

NMS ilk olarak haloperidol (1) kullanımına bağlı olarak Delay ve ark. tarafından tarif edilmiştir. Her ne kadar bunun hemen ardından Fransa ve Japonya'da bu konuda çalışmalar yapılmış ise de, NMS giderek artan ilgi nedeni ile psikiyatri literatürlerinde yüzlerce vaka raporlarının yayınlandığı 1980'lere kadar belirsizliğini devam ettirmiştir (2). Klinik gözlemlerde meydana gelen bu artış, NMS'un daha açıkça tanımlanması, risk faktörlerinin ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi için destekleyici olmuş ve benzer hipermetabolik bozukluklar üzerindeki ilgiyi arttırmış ve bunların patogenezine ışık tutmuştur. Buna rağmen NMS'un klinik özellikleri bir çok hekim için hala bir muamma olmaya devam etmektedir. NMS'un tanı koyulamadığı zaman hayatı tehdit etme potansiyeli bulunması nedeni ile, bu konuda daha dikkatli olunması gerekmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Her ne kadar NMS nadir görülen bir hastalık olsa da nöroleptik ilaçların yaygın kullanılıyor olması gerçek vaka sayısının çok belirgin olmadığını düşündürmektedir. NMS insidansına ait tahminler risk altındaki popülasyona, tedavi metotlarına ve uygulama metotlarına göre değişiklik göstermektedir. Eğer nöroleptiklerle tedavi edilen hastalarda görülen NMS ile ilgili yayınlanmış bilgiler toparlanırsa, NMS insidansının %0.2 civarında olduğu söylenebilir (3). Çeşitli yazarlar, nöroleptiklerin kullanımında konservatif davranmanın, risk faktörlerine dikkat etmenin ve erken tanı koyulmasının NMS insidansını düşüreceğini belirtmektedirler.

Potansiyel risk faktörlerinin belirlenebilmesi amacıyla küçük çaplı kontrollü çalışmalar yapılmıştır (3,4). Bu çalışmalarda NMS her iki cinste ve bütün yaş gruplarında gösterilmiştir. Her ne kadar birkaç çalışmada artmış çevresel ısı ve

nemin hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğuna dair iddialar olsa da, NMS genellikle çevresel koşullardan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. NMS'un herhangi bir nöropsikiyatrik tanı ile de ilişkisi kurulamamıştır. Çok yaygın psikiyatrik hastalık spektrumunun tedavisi amacı ile nöroleptik kullanan hastaların yanında, nöroleptikleri antiemetik veya sedatif amaçlı kullanmakta olan medikal hastalarda da NMS tarif edilmiştir. Bazı yazarlar, daha önce katatoni hikayesi olanlarda (5) ve derin beyin yapılarını etkileyen diğer hastalıklarda NMS için artmış bir risk olduğunu belirtmektedirler (6). Bununla birlikte, bitkinlik, ajitasyon ve dehidratasyonun NMS gelişimi için predispozan faktörler olabileceğine dair çeşitli kanıtlar bulunmaktadır (3,4).

Farmakolojik çeşitlilikler üzerinde de durulmuştur. NMS gelişen hastaların %17'si daha önceki nöroleptik tedavi aşamasında da benzer epizotlar geçirmişlerdir ve bu da bozukluk için genetik bir yatkınlığın söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. D_2 reseptör blokajı yapan bütün ilaçlar NMS gelişimine neden olabilmektedir. Bu da antipsikotik tedavide kullanılan bütün tipik antipsikotikleri kapsamaktadır. Her ne kadar bazı yayınlarda yeni kuşak atipik antipsikotiklerle oluşan NMS vakaları yayınlanmış olsa da, bu ilaçların klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında rölatif riskleri hala kesin olarak açıklanamamıştır (7).

Antipsikotiklerin dışında, medikal hastalıkların tedavisinde kullanılan nöroleptik özelliğe sahip olan çeşitli ilaçlarla da, bazıları fatal sonuçlanan NMS vakaları rapor edilmiştir. Bu ilaçlar arasında antiemetikler (prokloperazin), pro-peristaltik ajanlar (metoklopramid), anestezik ajanlar (droperidol) ve sedatifler (prometazin) sayılabilir.

Dozaj ile ilgili sahip olduğumuz bilgiler, NMS'un doz aşımı ile ilişkisi bulunmadığını ve genellikle terapötik doz aralığında meydana geldiğini göstermektedir (3). Bununla birlikte bazı çalışmalar, NMS gelişen hastalarda kontrol gruplarına oranla daha yüksek dozlarda ilaç kullanıldığını, daha hızlı doz artırımına gidildiğini ve daha çok parenteral uygulama yapıldığını ortaya koymaktadır. Bunun yanında, antiparkinson ilaçlar veya lityum gibi tedaviye eklenen bazı ilaçların NMS riskini arttırdığına veya azalttığına dair bilgiler henüz ikna edici boyutta değildir.

Her ne kadar bu klinik ve farmakolojik varyasyonların meydana getirdiği risk faktörlerine dair bazı kanıtlar ileri sürülse de, hastalığın çok nadir ve idiyosinkratik olması, bu risk faktörlerinin bir hastada nöroleptik tedavinin getireceği kazançların önüne geçmesi için yeterli düzeyde olmadığı düşünülmektedir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Risk faktörlerinin belirlenmesinin ardından NMS'un erken belirtilerinin tanınması, sendromun progresyonunun engellenmesi açısından faydalı olacaktır. Her ne kadar NMS'un başlangıç belirtileri çeşitli olsa da ve bazen çok hızlı şekilde ortaya çıksa da, rijidite ve mental durumdaki değişiklikler genellikle eken ortaya çıkar ve genellikle bunları otonomik bozukluklar ve hipertermi takip eder (8). Vakaların %80'inden fazlasında rijidite veya mental durum değişiklikleri sendromun başlangıcının habercisidir (8). Spesifik erken bulgular; katatoni, taşikardi, taşipne, kan basıncında değişkenlik, dizartri, disfaji, terleme, siyalore, inkontinans, rijidite, myoklonus, tremor, serum kreatin kinazında artma şeklindedir. Klinisyenler NMS'un erken tanısının yapılabilmesi konusunda bilinçlendirilmeli ve buna göre nöroleptik tedavinin devamına veya kesilmesine yönelik kararı vermelidir. Bununla birlikte bu erken bulgular NMS'a spesifik olmadığı gibi, bu bulgular her zaman NMS'a ilerleme göstermezler (3).

Tanı ölçütleri Tablo 1'de gösterilmiştir. NMS hastalarında genellikle ilaç tarafından indüklenen hipertermi ve eşlik eden yaygın terleme bulunmaktadır. Vücut ısısında meydana gelen ciddi yükselmeler tıbbi aciliyet gerektirir ve eğer acilen düşürülmezse geri dönüşümsüz beyin hasarını da içeren çeşitli komplikasyonlara yol açar. 'Kurşun boru' şeklinde tarif edilen yaygın rijidite NMS'un temel özelliklerinden bir tanesidir ve genellikle kas nekrozu ile ilişkilidir. Dişli çark fenomeni, myoklonus ve kaba tremorlar genellikle diğer eksrtapiramidal belirtilerdir. Mental durum değişiklikleri ise stupordan komaya kadar değişebilen bilinç sislenmesini, deliryumu ve katatoniyi kapsamaktadır. Klasik NMS hastası, uyanık, fakat şaşkın ve suskundur. Otonomik aktivasyon ve instabilite sık görülür ve genellikle taşikardi, kan basıncı değişiklikleri ve taşipne eşlik eder.

Tablo 1: Belirgin NMS için tanı ölçütleri
• Nöroleptik uygulanması • Hipertermi (>38°C) • Müsküler rijidite • Şu belirtilenlerden en az 5 tanesi: Mental durum değişikliği, tremor, taşikardi, inkontinans, labil kan basıncı, metabolik asidoz, taşipne/hipoksi, CPK yükselmesi, diaforez/siyalore, lökositoz • Hiperterminin diğer merkezi ve sistemik nedenlerinin dışlanması.

Her ne kadar NMS'da çeşitli laboratuar anormallikleri tarif edilmiş olsa da, hiçbiri spesifik ve patognomonik değildir. Diğer olası medikal durumların tespit edilebilmesi ve hiperterminin diğer sebeplerinin dışlanması için ayrıntılı bir laboratuar inceleme yapılmalıdır. Serum kreatin kinaz seviyeleri genellikle çok yüksektir ve yaygın rabdomyolizi işaret etmektedir. Her ne kadar serum kreatin kinaz seviyelerindeki yükselme spesifik olmasa da, enzim konsantrasyonunun takibi, rabdomyolizin şiddetinin ölçülmesi ve myoglobinürik renal hasarın tespiti ve takibi için önemlidir. Sıklıkla gözlenen diğer laboratuar anormallikleri metabolik asidoz, hipoksi, düşük serum demir seviyesi, serum katekolaminlerinde artış, elektrolit anormallikleri ve koagülopatilerdir.

EEG'de fokal olmayan yaygın yavaşlama ensefalopatiyi göstermektedir ve hastaların yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Bunun aksine, beyin görüntüleme çalışmaları, BOS incelemeleri ve sepsise yönelik bulgular genellikle menfi çıkmaktadır ve bu da ateş ve nörolojik yıkımın görüldüğü diğer klinik durumların dışlanması için önemlidir.

DSM-IV'e göre NMS'un araştırma tanı ölçütleri

A. Antipsikotik tedavi kullanımına bağlı gelişen ciddi müsküler rijidite ve artmış vücut ısısı.
B. Aşağıda belirtilenlerden en az iki tanesinin mevcut olması:
   1. terleme
   2. disfaji
   3. tremor
   4. inkontinans
   5. konfüzyondan komaya kadar uzanan bilinç değişiklikleri
   6. mutizm
   7. taşikardi
   8. artmış veya değişken kan basıncı
   9. lökositoz
   10. kas hasarına bağlı laboratuar bulguları (örn.: artmış CPK)
C. A ve B kriterleri başka bir madde kullanımına veya nörolojik veya diğer bir genel tıbbi duruma bağlı değildir.
D. A ve B kriterleri başka bir mental bozuklukla ilişkilendirilemez (katatonik özellikli duygudurum bozukluğu gibi.)

PROGNOZ

NMS, tedavinin erken safhalarında ortaya çıkan ve nöroleptik ilaçlar nedeni ile oluşan karmaşık nörokimyasal değişikliklerin bir sonucudur. Caroff ve Mann

(9) yaptıkları bir derlemede, NMS vakalarının %16'sının nöroleptik tedavinin ilk 24 saati içinde, %66'sının ilk hafta içinde ve tamamının ilk 30 gün içinde ortaya çıktığını göstermişlerdir. Hastalık nöroleptiklerin kesilmesini takiben herhangi bir komplikasyon geliştirmeden kendi kendini sınırlayıcı bir özelliğe sahiptir. Oral nöroleptiklerin kesilmesinin ardından ortalama düzelme 7-10 gün içinde gerçekleşmektedir ve %63 hasta bir hafta içinde ve hemen tümü 30 gün içinde düzelmektedir (3,9).

Bazı durumlarda NMS'un seyri daha uzun olabilir. Mesela uzun etkili depo nöroleptik kullanan hastalarda yaklaşık iki kat daha uzun sürmektedir (3,9). Bununla birlikte bazı hastalarda NMS'un akut hipertermik safhası sona erdikten sonra tedaviye devam edilmemesi, haftalar veya aylarca süren rezidüel bir katatonik-parkinsonian durum oluşmasına neden olabilmektedir (10). Her ne kadar dopamin agonistleri ve benzodiyazepinler bu dönemin tedavisi için tavsiye edilmekte ise de, EKT'nin daha hızlı ve mortalitenin azaltılmasında etkili bir tedavi olduğu düşünülmektedir (10).

Tanıya karşı artan derecede duyarlılık ve erken müdahale mortalite oranlarını azaltıyor görünmekte ise de, tüm hastalar iyileşmeyebilirler. Ani ve beklenmeyen kardiyopulmoner arrest, aspirasyon pnömonisi, pulmoner emboli, myoglobinürik renal yetmezlik veya dissemine intravasküler koagülasyon nedeni ile ölüm meydana gelebilmektedir. Otopsi bulguları özgün değildir ve komplikasyonlara göre değişiklik göstermektedir.

İyileşen hastalarda kalıcı sekel nadir görülmektedir. Amnestik sendromlar, ekstrapiramidal ve serebellar sendromlar, periferal nöropati, myopati ve kontraktürler bildirilmiştir (3).

AYIRICI TANI

NMS un ayırıcı tanısı zordur ve ateş ile birlikte görülen geniş bir hastalık sınıfını içerir ve ayrıntılı bir medikal ve nörolojik değerlendirme gerekir (Tablo 2). Ayrıntılı ve dikkatli bir incelemeye rağmen bazı hastalarda sendromun nedenini anlamak mümkün olmayabilir.

Tablo 2: NMS'un ayırıcı tanısı
• Birincil beyin hastalıkları; enfeksiyonlar, travma, tümörler, status epileptikus, inme, idyopatik letal katatoni • Sistemik hastalıklar; enfeksiyonlar, sıcak çarpması, dehidratasyon, toksinler, endokrinopatiler, ilaçlar, otoimmün bozukluklar

NMS'u taklit eden diğer hastalıklar beynin birincil hastalıklarını ve beyin işlevlerini etkileyen sistemik hastalıkları içerir. Bunlara örnek olarak enfeksiyöz ensefalit, yapısal lezyonlar ve bazı status epileptikus vakaları gösterilebilir (3,6,11).

Katatoni ile giden psikotik bozuklukların ilerlemiş safhalarında (letal katatoni) bitkinlik, stupor, hipertermi ve ölüm görülebilir (12,13). Her ne kadar letal katatoni insidansı azalmış olsa da hala görülebilmektedir ve NMS'dan ayırt edilemeyebilir. Aslında NMS'un da ilaçlarca indüklenen iyatrojenik letal katatoni olduğu düşünülmüştür (12,13). Hem NMS'da hem de letal katatonide nöroleptikler kesilmelidir. NMS vakalarının çoğunda belirtiler iki hafta içinde hafifler. Letal katatonide nöroleptikler etkisizdir ve hatta hastalığın gidişatını olumsuz yönde etkileyebilir. Bunun aksine EKT letal katatonide seçilmesi gereken tedavidir ve aynı zamanda NMS'da da etkindir (12,14).

Nöroleptiğe bağlı parkinsonizm hastalarında enfeksiyonlara veya dehidratasyona bağlı geçici ateş yükseklikleri ortaya çıkabilir ve yanlışlıkla NMS olarak değerlendirilebilir. Tirotoksikoz ve feokromasitoma hastalarında da hipertermi görülebilir ve rijidite bulunmaması ile NMS'dan ayrılır. SLE ve diğer otoimmün hastalıklar da ateş ve nörolojik belirtilerle seyredebilir. Sıcak havalarda görülen güneş çarpması da NMS ile karışabilir. Her ne kadar sıcak çarpmasında rijidite beklenmezse de bu hastalarda önceden nöroleptik uygulanması sıcak çarpması riskini arttırabilir ve doğru tanıyı gölgeleyebilir.

Birçok toksin ve ilaç hipertermiye yol açabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Volatil anestezikler ve süksinilkolin cerrahi esnasında malign hipertermi oluşturabilir ve eğer nöroleptik uygulanmışsa NMS ile karışabilir (15). Her ne kadar NMS cerrahi öncesinde ve sonrasında tanımlanmışsa da malign hiperterminin aksine genellikle intraoperatif olarak gelişmez (15).

Parkinson hastalığı veya diğer hastalıklarda görülen levodopa çekilmesi NMS'dan ayırt edilmesi güç olan hipertermik sendromlara yol açabilir ve akut dopaminerjik eksiklik nedeni ile ortaya çıkmaktadır. İllegal stimülanlar ve hallüsinojenlerin kullanımı hipertermi, bayılmalar, rijidite, rabdomyoliz ve ölüm ile sonuçlanabilir. Antiparkinson ve diğer antikolinerjik ilaçlar atropinik toksisiteye neden olabilir ve bu da rijidite olmadan hipertermi ile kendisini belli eder. Deliryum tremens gibi bazı çekilme sendromlarının da özellikle nöroleptik uygulanmış ise NMS'dan ayrılması güç olabilir.

Son olarak da depresyonun ve migren baş ağrılarının tedavisinde kullanılmakta olan SSRI'lara bağlı olarak gittikçe daha da artan oranda rapor edilmekte olan

serotonin sendromu NMS'un ayırıcı tanısında düşünülmelidir (16). Bununla birlikte hastalığın daha ciddi formları daha çok MAO inhibitörleri ile ilişkilidir. Serotonin sendromu NMS'a benzer hipermetabolik bir hastalıktır. Genellikle ajite deliryuma benzeyen daha hafif ve geçici belirtilerle kendisini belli eder (16).

TEDAVİ

NMS'un temel tedavisi; risk azaltılması, erken tanı, nöroleptik tedavinin kesilmesi ve yoğun tıbbi bakım hizmetinin verilmesini kapsamaktadır (14,17). Spesifik farmakolojik ajanların ve EKT'nin NMS tedavisinde faydaları ile ilgili çok az karşılaştırmalı çalışma vardır. Bu, NMS un eğer doğru ve zamanında tanı koyulduysa birçok vakada kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu gerçeğine dayanmaktadır. Buna rağmen farmakoterapiyi ve EKT'yi destekleyen çeşitli rasyonel teoriler ve anektodal bilgiler bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: NMS'un spesifik tedavisi
• Nöroleptik ilaçların kesilmesi • Destekleyici tıbbi ve hemşirelik bakımı • Lorazepam 1-2 mg 8 saatte bir IM/IV (1-8 mg/gün) • Amantadin 100 mg 8 saatte bir PO/NG (200-400 mg/gün) • Bromokriptin 2..5-5 mg 8 saatte bir PO/NG (<30 mg/gün) • Dantrolen 1-2.5 mg/kg IV (1 mg/kg 6 saatte bir) • EKT: 6-10 kez çift taraflı tedavi

Eldeki kanıtlara göre, NMS'un spesifik tedavisinin hastalığın karakteri, süresi, ve klinik bulguların ciddiyetine göre özelleştirilmesi tavsiye edilmektedir (14,17). Bazı vakalarda, sadece belirtilerin ve komplikasyon gelişiminin yakından takibi ile birlikte destekleyici tedavi yeterli görünmektedir. Benzodiyazepinler, katatoniyi düzeltmekte faydalı, uygulaması kolay ve birçok vakada başlangıç tedavisi için kullanılabilecek ilaçlardır. Bromokriptin, amantadin ve diğer dopamin agonistlerinin kullanılması orta şiddette seyreden NMS hastaları için ikinci seçenek ilaçlar olabilir. Belirgin rijidite ve hipertermisi bulunan hastalarda dantrolen faydalı olabilmektedir. Birçok vakadaki ciddi ateş yükselmelerini düşürmekte etkilidir. Bu tedaviler NMS tedavisinin ilk birkaç gününde etkili olup, genellikle gecikmiş bir cevaba neden olmazlar (14,17).

Aksine EKT, genellikle diğer girişimler yetersiz olduysa hastalığın ileri evrelerinde de etkili olabilmektedir. EKT eğer idiyopatik letal katatoni dışlanamıyorsa, NMS belirtileri diğer tedavilere yanıt vermiyorsa, kalıcı

katatonik özellikler görülüyorsa, rezidüel katatonik durum geliştiyse ve NMS çözülmesine rağmen psikotik bulgular devam ediyorsa tercih edilmelidir (10,14,17).

NMS sonrası düzelen hastalarda takip eden nöroleptik uygulamalarına karşı %30 oranında rekürrens riski tespit edilmiştir (3). Her ne kadar nöroleptik tedaviye ihtiyacı olan hastaların büyük bir çoğunluğu güvenle tedavi edilebilirse de, çeşitli önlemlerin alınması gerekmektedir. Önceki epizotların ayrıntılı hikayesi alınmalı, nöroleptiklerin neden endike olduğu belirtilmeli, alternatif tedavi şekilleri denenmeli, hasta ve yakınları bilgilendirilmeli ve risk faktörleri azaltılmalıdır. NMS'un düzelmesinden sonra tedaviye başlamak için en az iki hafta beklenerek düşük doz ve düşük potensli atipik nöroleptikler test dozunun ardından yavaş yavaş doz artırımına gidilerek ve başlayabilecek bir NMS'un ön bulguları dikkatlice izlenerek tedavi denenmelidir.

PATOGENEZ

NMS'un altında yatan temel mekanizma olarak dopamin aktivitesindeki ani düşüşün sorumlu olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (3,18). Bütün nöroleptikler dopamin D_2 reseptör blokajı yaparlar. Klinik çalışmalardan edindiğimiz bilgiler, NMS riskinin dopamin antagonistlerinin uygulanan doz, potens, uygulanma şekli ve sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Dopamin agonistleri genellikle NMS'un tedavisinde etkilidirler. Parkinson hastalığı veya diğer nedenlerle dopamin agonisti kullanan hastalarda ilacın ani bırakılması sonucu oluşan çekilme belirtileri NMS'a benzemektedir. Dopamin yolaklarını etkileyen lezyonlarda hipertermi görülebilmektedir. NMS hastalarının BOS'ndan yapılan nörotransmitter metaboliti çalışmaları önceden mevcut olan santral dopamin hipoaktivitesinin NMS için muhtemel bir belirleyici olabileceğini göstermektedir (18). Bazal gangliyonlar, talamokortikal yollar ve fonksiyonel bağlantıları ile ilişkili yapılan çalışmalarda, özgül NMS belirtilerinin dopamin yolaklarındaki değişikliklere bağlı olabileceği gösterilmiştir (18). Son olarak, strese cevap olarak gelişen dopaminerjik yolaklardaki değişikliklerin, NMS patogenezinde duruma bağımlı ek bir kofaktör olabileceği belirtilmiştir (18).

SONUÇ

Hastaların %0.2'sinde NMS'na yol açsalar da, nöroleptikler tıpta ve psikiyetride geniş bir kullanım alanına sahip olan güçlü, etkili ve güvenilir ilaçlardır. Bu ilaç reaksiyonunun ilk kez 40 yıl önce tarif edilmesinin ardından hastalığın

tanınması, anlaşılması ve tedavisi ile ilgili belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Yeni nöroleptiklerin geliştirilmesi, konservatif tedavi rejimlerinin uygulanması, tahmini risk faktörlerinin azaltılması ve sağlık personelinin eğitilmesi bu hastalığın insidansını azaltacaktır. Tanının sürekli akılda bulundurulması, nöroleptik tedavisinin hemen kesilmesi, erken tıbbi desteğin sağlanması ve spesifik tedavilerin uygulanması mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Bu nedenle bütün sağlık ekibinin bu nadir görülen ilaç reaksiyonunun tanısı ve tedavisi konusunda bilinçli olmaları gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Elissade B, Peigne F. Un neuroleptique majeur non-phenothiazine et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. Annales Medico-Psychologique 1960; 118:145-152
2. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. Journal of Clinical Psychiatry 1980; 41: 79-83.
3. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. Medical Clinics of North America 1993; 77: 185-202.
4. Berardi D, Amore M, Keck PE Jr, Troia M, Dell'Atti M. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case control study. Biological Psychiatry 1998; 44: 748-754.
5. White DAC, Robins AH. Catatonia: harbinger of the neuroleptic malignant syndrome. British Journal of Psychiatry 1991; 158: 419-421.
6. Caroff SN, Mann SC, McCarthy M, Naser J, Rynn M, Morrison M. Acute infectious encephalitis complicated by neuroleptic malignant syndrome. Journal of Clinical Psycholpharmacology 1998; 18: 349-351.
7. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. Psychiatric Annals 2000; 30: 314-321
8. Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo RE. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. Journal of Nervous and Mental Disease 1994; 182: 168-173.
9. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. Psychopharmacology Bulletin 1988; 24: 25-29.
10. Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr, Francis A. Residual catatonic state following neuroleptic malignant syndrome. Journal of Clinical Psychopharmacology 2000; 20: 257-259.
11. Caroff SN, Mann SC, Gliatto MF, Sullivan KA, Campbell EC. Psychiatric manifestations of acute viral encephalitis. Psychiatric Annals 2001; 31: 193-204.
12. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, Welz WKR, Kling MA, Hayashida M. Lethal catatonia. 1986; 143: 1374-1381.
13. Fricchione G, Mann SC, Caroff SN. Catatonia, lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. Psychiatric Annals 2000; 30: 347-355.
14. Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. Psychiatric Annals 2000; 30: 325-331.

15. Caroff SN, Rosenberg H, Mann, campbell EC, Gliatto MF, Sullivan KA. Neuroleptic malignant syndrome in the perioperative setting. American Journal of Anesthesiology 2001; 28: 387-393.
16. Keck PE Jr, Arnold LM. The serotonin syndrome. Psychiatric Annals 2000; 30: 333-343.
17. Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Biological Psychiatry 1998; 44: 378-381.
18. Mann SC, Caroff SN, Fricchione G, Campbell EC. Central dopamine hypoactivity and the pathogenesis of the neuroleptic malignant syndrome. Psychiatric Annals 2000; 30: 363-374.

Bölüm 43

PSİKİYATRİDE ANİ ÖLÜM

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ

Psikiyatri hastane ya da kliniklerinde zaman zaman beklenmeyen ölümlerle karşılaşılır. Çoğu kez bu ölümlerin nedeni anlaşılamaz. Hatta çoğunlukla otopsi de yapılmaz. Kardiyovasküler kollaps, ya da kardiyojenik şok gibi rasgele bir ölüm nedeni yazılarak hastalar kaldırılır. Gerçekten de bu hastaların çoğu kardiyak nedenlerle ölürler. Ama sebep yalnızca bu değildir. Ani ölümün birden fazla nedeni vardır. Bir olguya ani ölüm denilebilmesi için, hem ölümün beklenmemesi, hem de ölüm anının görülmesi gerekir. Çünkü ölüm anı birisi tarafından görülmemişse, yani ölüm şahitli değilse, neden yine de beklenen bir neden olabilir. Örneğin, epileptik bir hasta status epileptikusa girer ve ölebilir. Bu beklenen bir nedendir. Ama genç yaştaki epileptik bir hastanın beklenmedik bir şekilde kardiyak nedenlerle ölmesi ani ölümdür. Fakat kimi zaman şahidi olmayan ölümler de ani ölüm olarak isimlendirilir. Ancak bu ölümlerde yine de ölümden hemen önce hiçbir prodromal belirti görülmediğine dair kanıtlar vardır. Bu durumda cesedin görüldüğü an ile, kişinin canlı olarak görüldüğü son an arasında 24 saatten daha uzun bir zaman olmamalıdır.

Bu bölümde, psikiyatrideki ani ölümler ayrıntılı olarak işlenecek ve nedenleri sıralanacaktır. Ancak buna rağmen bir grup hasta vardır ki, onlarda yapılan otopsiye rağmen hiçbir ölüm nedeni tespit edilememektedir. Ölüm nedeni olarak bu kişilere sıklıkla “letal katatoni” yazılır.

Koroner Arter Hastalığı

Psikiyatrik hastalarda, özellikle şizofrenlerde genel olarak ölümlerin yaklaşık yarısından intihar sorumluyken (1-3), en sık ani ölüm nedeni ise koroner arter hastalığıdır. Amerika’dan bir seride, 24 ani ölüm olgusunun tümünün ölüm nedeni koroner arter hastalığı olarak gösterilmiş ve hastaların ölümden önceki dönemde klorpromazin kullandıkları görülmüştür (Ancak bu çalışma 1950'li yıllara aittir ve bu dönemde kullanılan başka bir antipsikotik ilaç zaten yoktu). Ayrıca, eğer psikiyatrik hastalardaki bütün ölümler toplanıp içlerinden kardiyak nedenlerle ölenler ayıklanırlarsa, bu grubun içinde de oldukça önemli oranda ani ölüm olduğu görülmektedir (bir seride %69). Yani ani ölüm olgularında koroner arter hastalığı önceliği almaktadır diyebiliriz.

Bu hastalarda otopsi yapıldığında, üç tipte patolojik bozuklukla karşılaşılmaktadır. Birincisi, miyokard enfarktüsünü telkin eden miyokard nekrozu; ikincisi, bir ekstramural koroner arterde taze trombotik tıkanma; üçüncüsü ise, bir ya da daha fazla ekstramural damarda daralma ve akut koroner yetersizliğin ortaya çıkmasıdır. İlginç bir nokta, akut miyokard enfarktüsüne bağlanan ani ölümlerin 1/5'inin koroner tromboz göstermemesidir. Bu hastalarda yaklaşık 2/3 oranında akut bir koroner lezyon meydana gelirken, 1/3 olguda kronik ve yavaş seyirli bir progresyon görülmektedir.

Bir önemli neden de miyokard rüptürüdür. Miyokard enfarktüsü geçiren hastaların yaklaşık 1/10'u miyokard rüptürü nedeniyle ani ölüme uğramaktadır. Ancak bu tür hastalar genellikle detoriasyon gösterenler içinden çıkmaktadır. O yüzden bu hastalarda anksiyetenin azaltılması, ajitasyon ve eksitasyonun en aza indirilmesi hayati önem taşır. Pek çok şizofrenik hastada miyokard enfarktüsü tanınmadan geçer. Çünkü hasta böyle bir yakınmadan, göğüs ağrısından şikayetçi olamayabilir. O nedenle şizofren ve genel olarak psikotik hastalarda ani değişiklikler; göğsünü tutmak, var olan varsanı ya da sanrılarda değişme, hekimi uyarıcı olmalıdır. Hasta enfarktüs geçiriyor olabilir. Psikotik hastalarda miyokard enfarktüsünün şu belirtilerle başladığı görülmüştür. Sıklık sırasına göre söylersek karşımıza şu tablo çıkar:

- Zayıflık, ayakta duramama sarsılma ve kollaps ile giden bir atak (%30)
- Ani kalp durması (%23)
- Göğüs ağrısı (%14)
- Dispne (%8)
- Kusma ve abdominal ağrı (%8)

Geriye kalan %10 civarındaki grubun ise belirti vermediği görülür. Dikkat edilirse, hastalarda tipik göğüs ağrısı ancak %14 oranında görülmektedir. Bu durum, hekim için oldukça yanıltıcıdır. O nedenle, özellikle risk altında bulunan (yaşlı, şişman sigara içen) hastalara özel bir dikkat göstermek gerekir. Hiperaktif, sanrıları, varsanıları olan bir hastanın aniden sessizleşmesi çok tipiktir. Hasta hiçbir şeyden şikayet etmeyebilir. Bu durumda hekimin uyanık davranıp EKG çektirmesi hayat kurtarıcı olabilir. Aslında bu ve benzeri nedenlerle, EKG'yi özellikle psikoz kliniklerinde rutin bir uygulama içine sokmak düşünülebilir. Çünkü ağrısız ve sessiz bir miyokard enfartüsü, psikiyatrik hastaların arasında hiç de seyrek değildir. Halbuki psikiyatrik hastaların dışında sessiz-ağrısız enfarktüse rastlamak neredeyse olanaksızdır. Niçin psikiyatrik hastaların bazılarında enfarktüs ağrısız geçmektedir? Bunun bir nedeni alınan tranklizan ilaçlardır. İlaç etkisindeki hasta künt bir ağrıyı

duymayabilmektedir. Duysa bile apati nedeniyle ifade etmeyebilmektedir. Ayrıca psödo-pnömonik sendrom denen tablo, enfarktüsle birlikte seyredebilir. Psödopnömonik sendromun yaşlı psikotik hastalarda sık görüldüğünü söylemek gerekir. Ateş, öksürük, dispne, siyanoz, akciğerde dinlemekle raller, akciğer grafisinde pnömoni tarzında bir görüntü vardır. EKG'de enfarktüs lehine bir görünüm bulunur. Özellikle yaşlı şizofren hastalarda bulunan bu psödo-pnömonik sendrom ve miyokard enfarktüsü beraberliği genellikle atipik belirtilerle seyreder.

Koroner arterlerle ilgili bir diğer ani ölüm nedeni, aritmojenik kardiyak arresttir. Bu tabloda, geçirilmiş bir enfarktüsten sonra, hipotansif atakların da etkisiyle, miyokardın kanlanması giderek azalır, miyokardda iletim bozulur. Ventriküllerde ektopik odaklar ortaya çıkar. Ventriküler fibrilasyon ve sonunda ani kardiyak arrest görülür. Bu tabloda tetik çekici mekanizma olarak, aşırı artmış adrenomedüller sekresyon gösterilmektedir. Hipotansiyon ve kardiyojenik şoktan onun sorumlu olduğu düşünülür.

Psikiyatrik hastalarda enfarktüs riskini en çok arttıran faktörlerden birisi, öfke nöbetleridir. O nedenle bu nöbetlerin gelişmesi engellenmeli, gelişince de süratle bastırılmalıdır. Normal kişilerdeki koroner arter hastalığı risk faktörlerine, psikotik hastalar için öfke ve genel olarak da hostilite faktörünü eklemek gerekmektedir.

Miyokard Nekrozu:

Miyokard hücreleri potasyum kaybına çok duyarlıdırlar. Potasyum kaybıyla birlikte bazı değişikliklerin olması miyokardda hızlı bir nekroz gelişmesine neden olabilir. Miyokard nekrozunun gelişmesi için öncelikle;
a) Katekolamin sekresyonunda artma,
b) Plazma kortizol seviyesinde yükselme,
c) Elektrokardiyografik değişikliklerin başlaması,
d) Kanda potasyum düzeylerinde düşme olmalıdır.

Kanda potasyumun azalması, miyokardı her zaman için katekolaminlerin nekrotizan etkilerine duyarlı hale getirir. Yine EKG'de bazı değişikliklerin başlaması, kalpte miyofibriler dejenerasyonun başladığına işaret eder. Bazı araştırıcılar miyokarddaki nekroza, hipotalamustaki hemorajinin öncülük ettiğini belirtmişlerdir. Hipotalamustaki patoloji miyokard nekrozunu ortaya çıkartmakta yeterli olmaktadır. Bunun yanında hayvanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, sürekli stres altında kalan hayvanlarda sonunda miyokardiyal bir

nekroz gelişmektedir. Hatta bazı hayvanlarda nekroz olmaksızın kardiyak arrest meydana gelebilmektedir. Yani stres ani olursa miyokardda nekroz oluşması için potasyum düşüklüğüne de ihtiyaç yoktur.

Klorpromazinin çok yüksek dozlarda, aşırı katekolamin salımına neden olarak, miyokardda nekroz yarattığı gösterilmiştir. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, 2 kg'lık bir tavşana ortalama günde 77 mg klorpromazin verilmiştir (70 kg'lık bir insan için yaklaşık 5 gr civarında klorpromazine denktir). Sonuçta tavşanların bir kısmı bu dozla hemen ölmüş, bir kısmı da 8-10 gün yaşamıştır. Hemen ölen tavşanlarda ölüm nedeni kardiyak arresttir. Bir süre yaşamış olanlarda da miyokardda nekroz geliştikten sonra ölüm görülmüştür. Hastalarda yapılan çalışmalarda ise, daha çok serebrovasküler bir hastalık geçiren kişilerde miyokard nekrozunun daha kolay geliştiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak, psikiyatrik hastalarda miyokard nekrozuna bağlı olarak ortaya çıkan ani ölümün şu faktörlerle birlikte olduğuna dikkat çekilmektedir:

a) Psikiyatrik hastalıkla birlikte artmış süreğen stres vardır. Özellikle ölümden hemen önce stresin yoğunlaşması söz konusudur.
b) Emosyonel stres, katekolaminlerin aşırı sekresyonu ile birliktedir.
c) Miyokardda nekroz oluşması, bu bölgenin elektriksel olarak kararlı olmayan bir hale dönüşmesine neden olur.
d) Bu elektriksel bölge nedeniyle oluşan yeni deşarjlar ani ölüme neden olabilir.
e) Bu patolojiye psikiyatrik hastalarda kimi zaman serebrovasküler bir hastalık eşlik eder.
f) Genellikle bu hastalar yüksek doz nöroleptik kullanan hastalardır.
g) Bazı yüksek doz eroin kullanan bağımlı hastalarda, miyokard nekrozu ortaya çıkabilir.

Öte yandan, araştırmacıların üzerinde durdukları önemli bir nokta vardır. Nöroleptik ilaç kullanan bir psikiyatrik hastada, miyokardda nekroz olsun olmasın eğer U dalgası ortaya çıkmış, ya da var olan U dalgası genişlemişse ve hatta bu nedenle T dalgasında malformasyon başlamış (U dalgasının süperpozisyonu nedeniyle) ya da ortadan kalkmışsa, bu hastada kardiyak nedenlerle ölümcül bir patoloji başlamış demektir. Hastanın aniden ölmesi sürpriz sayılmamalıdır. Bu nedenle aşırı agresif, tedaviye dirençli hastalarda kombine ya da yüksek doz nöroleptik kullanımı gündeme gelebileceğinden, hasta yatarken bir EKG çektirip daha sonra bunu seri EKG'ler ile karşılaştırarak U dalgasının ortaya çıkışını, ya da değişikliğe uğrayışını sıkı biçimde takip etmek gerekir.

Kardiyak Aritmi:

Antipisikotik ilaçlarla tedavide karşılaşılan kardiyak komplikasyonlara uzun bir süre gereken önem verilmemiştir. Sertindol ve ziprasidon gibi yeni antipsikotiklerin kullanıma girmesiyle QT intervali, ani ölüm ve EKG takibi gibi kavramlara ilgi artmıştır. Tiyoridazin gibi geleneksel antipsikotiklerle ventriküler aritmi riski ve klozapin (4,5), olanzapin (6) ve ketiapin (7) gibi atipiklerle miyokardit ve kardiyomiyopati riski güncel olarak tartışılmaktadır.

Antipsikotik ilaçlara bağlı kardiyak aritmi, ani ölüm riskini arttıran bir mekanizmadır. Bazı antipsikotikler EKG'de QT intervalinde uzamaya neden olurlar. QT uzaması diğer popülasyonlarda, torsade de pointes olarak bilinen potansiyel fatal ventriküler aritmilere bağlı ani ölüm riski oluşturmaktadır. Bu tip etkilerden en sıklıkla tiyoridazin sorumlu tutulmuşsa da, sorun geleneksel nöroleptiklerle sınırlı değildir. Atipik antipsikotiklerden olan sertindole bağlı QT değişiklikleri ve ani ölüm bildirilmiştir. Bu etkilerin beyindeki reseptör bağlanma profilleriyle ilgisi yoktur. Antipsikotik ilaçların yaptıkları şey kalpte, geç düzeltici potasyum kanallarını (delayed rectifier potassium channel, Ikr) bloke ederek kardiyak repolarizasyonu uzatmaktır (8). Bu kanalı kodlayan insan 'ether-a-go-go' (HERG) geninin klonlanması, haloperidol, droperidol, pimozid ve sertindolün spesifik Ikr blokaj potansiyelini kanıtlayan çalışmaların yapılmasına olanak sağlamıştır. Antipsikotikler, aritmojenik potansiyellerini belirleyen değişik afinitelerle Ikr kanalına bağlanırlar. Tiyoridazinle yapılan hayvan çalışmalarında, Ikr blokajının konsantrasyona bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden yeni geliştirilen antipsikotiklerin, üreticiler tarafından rölatif Ikr blokaj potansiyeli açısından taranması ve yüksek afinitelilerin kullanım dışı bırakılması gerekmektedir (9).

İlaca bağlı QT uzaması ve buna bağlı aritmi için Ikr blokajı zorunlu olabilir, ancak diğer etkenler de önemli bir rol oynarlar. Psikiyatrik hastalarda antipsikotik dozunun artması QT uzamasıyla ilişkilendirilmişse de (10), düşük dozlarda bile QT uzaması ve aritmi gelişen yüksek riskli gruplarda diğer unsurlar rol oynayabilir. İlerlemiş yaş, kadın olmak ve önceden var olan iskemik kalp hastalığı gibi etkenlerin hepsi muhtemelen riski arttırmaktadır. Altta yatan bir kardiyak hastalık özellikle önemlidir. Diğer muhtemel risk faktörleri önceden var olan aritmiler, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu, birlikte digoksin kullanımı ve hipopotasemidir. Diüretik kullanımıyla da ilgili olabilen hipopotasemi, Ikr akışını azaltarak, ilaca bağlı QT uzamasının aritmiye dönüşme ihtimalini yükseltmektedir. Psikotropik ilaçların çoğunun metabolizması genetik olarak belirlenmiştir ve kararlı plazma seviyelerinde

kişiden kişiye beş kata kadar farklılık olabilir. Örneğin tiyoridazin kullananlarda, CYP2D6 hepatik sitokrom P450 izoenzimini (debrisoquine hydroxylase) kodlayan genin mutasyonu, kardiyotoksik olabilen metabolitlerin birikimine yol açabilir. Farmakodinamik farklılıklar da riski belirleyebilir. HERG lokusundaki mutasyonlar, Ikr akışının azaldığı ve torsade de pointes sıklığının arttığı konjenital bir 'uzun QT' sendromu (LQT2) gelişimine yol açar. Buna ilaveten kanalın bir de ilaçlarla blokajı, aritmileri tetikleyebilir. Nadir görülen LQT2 homozigotları en savunmasız olanlardır. Heterozigotlar da artmış risk altındadırlar. Öte yandan normal bireylerde QT intervali genetik olarak oldukça farklılık gösterir. Bu durum ilaca bağlı torsade de pointes gelişimi için yüksek risk taşıyan geniş alt grupların bulunma ihtimalini arttırır. İki ya da daha fazla psikotropik ilacın birlikte reçete edilmesi psikiyatri pratiğinde sıktır ve ilaç etkileşimleri, klinik açıdan ciddi olabilecek etkilerin görülme olasılığını arttırır. Trisiklik antidepresanlar da QT intervalini uzatır ve Ikr kanalını bloke ederler (11,12). Fluoksetin ve fluvoksamin gibi nispeten kardiyotoksik olmayan SSRI'leri bile CYP2D6 düzeyinde metabolizmayı inhibe ederek antipsikotik ilaç seviyelerini ciddi anlamda yükseltip, QT uzaması ve torsade de pointes riskini arttırabilirler (13).

Bu teorik riskler klinik pratiğe nasıl uyarlanabilir? İki güncel epidemiyolojik çalışma, psikiyatrik hastalarda düzeltilmiş QT (QTc) uzaması ve ani açıklanamayan ölüm riskini aydınlatmaya çalışmıştır. Çeşitli psikotropik ilaçlar alan 495 hastaya ait bir EKG taraması olan ilk çalışmada, uzamış QTc ile antipsikotiklerin artan dozu arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki özellikle tiyoridazin ve droperidol için oldukça güçlü olarak bulunmuştur. Diğer risk faktörleri, 65 yaş üstünde olma ve trisiklik antidepresanlarla tedavi olmuştur (14). İkincisi 12 yıllık bir zaman diliminde yatan psikiyatri hastalarında ani ölümü araştıran eşleştirilmiş bir vaka kontrol çalışmasıdır. Burada tiyoridazin ve ani ölüm arasında bir ilişki saptanmıştır. Diğer bağımsız prediktörler hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı olarak tespit edilmiştir (15). Ani açıklanamayan ölümün mutlak insidensi, 65 yaş altında olanlar için yılda 1000 yatak başına sadece bir gibi düşük bir orandır (65 yaş üzerindekilerde 12/1000). Bu oran tüm hasta ölümlerinin %5'ini yansıtmaktadır.

Her iki çalışmanın da replikasyonu ve daha geniş gruplarda çalışılması gerekliyse de, tiyoridazinin spesifik kardiyotoksik etkisini göstermesi açısından önemlidir. Aritmi ve ani ölüm gibi uç sonuçlar nadir olmasına rağmen, tiyoridazinin kardiyotoksisitesi klinik açıdan çok önemlidir. İlginçtir ki, tiyoridazin İngiltere'de 1999 yılında pratisyen hekimlerce en çok yazılan antipsikotik olmuştur (16). Günümüzde birincil olarak şizofreni tedavisinde

kullanılmamakta, ancak sıklıkla tüm yaş gruplarındaki anksiyete bozukluklarında ve demansif yaşlılardaki davranış problemlerinde benzodiazepinlere tercihen kullanılmaktadır. Ayrıca ajite depresyonda tedaviye yardımcı olarak trisiklikler ve SSRI'leriyle birlikte verilmektedir. Oysa bu endikasyonlarda kullanılabileceğine dair zaten elimizde yeterince veri yoktur ve son çalışmalarda demans tedavisinde yeri olmadığına karar verilmiştir (17). Tiyoridazin diğer antipsikotiklere kıyasla, yüksek dozlarda daha kardiyotoksiktir (18). Yaşlılarda nispeten düşük dozlarda kullanıldığı öngörülebilir, ancak düşük doz, riski mutlak olarak azaltmamaktadır. Günlük 75mg'ın altındaki dozlarda bile QTc uzaması ve ani ölümle ilişkili olduğu bulunmuştur (14,15). Tiyoridazinin depresyonda kullanılması, doğal olarak diğer ilaçlarla kombine edilmesini gerektirir. Bu da kardiyotoksisitenin additif etkiler (trisiklik) ve enzim inhibisyonu (SSRI) aracılığıyla artmasına yol açar. İlaç tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında çekilen EKG, önceden var olan repolarizasyon anormallikleri veya iskemiye bağlı risk altındaki hastalar ile tedavi esnasında belirgin repolarizasyon anormalliği gösteren hastaları saptayabilir. Bununla birlikte EKG'lerin ve QT intervalinin yorumlanması uzman olmayanlar için oldukça güçtür ve henüz böyle bir taramanın aritmi ve ani ölüm riskini azalttığına dair bir kanıt yoktur (buna karşılık, örneğin klozapin için yapılan kan sayımı takibi agranülositoz ve buna bağlı ölüm riskini azaltmaktadır). Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Haziran 2000'de tolere edemeyen ya da yeterince cevap vermeyen şizofrenlerde, tiyoridazin kullanımını sınırlama kararı almış ve tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında EKG çekilmesini tavsiye etmiştir (19).

Alkole Bağlı Yağlı Karaciğer Sendromu:

Psikiyatrik hastalarda diğer bir ani ölüm nedeni, alkole bağlı yağlı karaciğer sendromudur. Aşırı miktarlarda alkol alan kişilerde geliştiği bildirilmektedir. Yalnız hemen belirtelim, pek çok alkolikte ani ölüm nedeni koroner arter hastalığıdır. Bu sendroma bağlı olarak aniden ölen kişilerde yapılan otopsilerden anlaşıldığı üzere, hastaların yaklaşık 3-4 kg'lık bir karaciğerleri olduğu, mikroskopik olarak da hepatositlerin aşırı derecede yağla dolu olduğu fark edilmektedir. Özellikle 40 yaşının altındaki alkoliklerde ani ölümün karaciğer sendromuna bağlı olabileceği düşünülmelidir.

Yağlı karaciğer sendromunda ani ölüme yol açan mekanizma nedir? Bu konuda bazı verilerden yola çıkarak bir tahmin yürütmek mümkündür. Yağlı karaciğeri olan aşırı alkol alan kişilerde belirgin hipoglisemi atakları olmaktadır. Hipoglisemik ataklarla beraber kimi zaman epileptik nöbetler ve komanın

ortaya çıktığı da görülmektedir. İntravenöz glukoz verilmesi ise tabloyu aniden geriye döndürmektedir. Bu hastaların genellikle alkol alırken, ya da almadan önce yemek yemedikleri, pek çoğunun 24 saat önceden beri aç olduğu halde aşırı alkol aldıkları tespit edilmiştir. Son içme periyodu ile koma gelişmesi arasında geçen zaman 8-15 saat kadardır. Koma gelişmeden önce ortaya çıkan nörolojik belirtiler (her hastada ortaya çıkması şart değildir) yüz felci, hemiparezi, gözlerde konjüge deviasyonlar, spastisite, hipotoni, DTR'lerinde artma ya da azalma, klonus ve pozitif Babinski bulgusudur. Hastalarda kan şekerinin %10 mg düzeyine kadar düştüğü olur. Her alkolik kişide hipoglisemi gelişmediğini biliyoruz. Riski arttıran en önemli faktör, alkol alımından belli bir zaman önce besin alınmamasıdır. Bir de bunun üzerine kişide yağlı karaciğer varsa, hipoglisemi kolaylıkla gelişir, çünkü yağlı karaciğerle birlikte, karaciğerdeki glikojen depoları azalır. Glikojenin yıkılarak glikoz haline dönüştürülmesi yolu kullanılamaz, yalnızca glikoz dışı kaynaklardan glikoz yapımı, yani glikoneogenez ile glikozun kandaki düzeyi yükseltilmeye çalışılır. Ancak bunun için daha önceden besin alınmadığından ve karaciğer iflas durumunda bulunduğundan glikoneogenez de etkili biçimde gerçekleştirilemez. Yalnızca alkolün aşırı miktarlardaki oksidasyonu ile glikoneogenez yürütülmeye çalışılır. Bütün bunlara rağmen, bu hastaların ancak 1/10'u ani ölümle karşılaşırlar.

Bu hastalarda hipoglisemiyle beraber, adrenal bezden aşırı miktarda katekolamin salındığı görülmüştür. Belki de bu katekolaminlerin, miyokard üzerinde aritmojenik etkiler yapmaları ve kardiyak arreste neden olmaları mümkündür. Bazı hastalarda da hipoglisemi ile birlikte potasyum ve magnezyum kaybı meydana gelir. Buna bağlı olarak da ventriküler fibrilasyon eşiğinin düşmesi, hastanın fibrilasyonla kaybedilmesi mümkün hale gelir.

Alkoliklerde bir diğer ani ölüm nedeni yağ embolileridir. Yağ embolisinin genellikle kemik kırıklarından sonra ani ölüme neden olduğu düşünülür. Örneğin trafik kazası sonucu çoklu kırıkları olan bir hastanın 3-4 gün içinde beklenmedik biçimde öldüğü görülür. Bu durumdan genellikle yağ embolisi sorumludur. Ancak alkolik hastalarda da pulmoner sirkülasyondaki yağ embolileri nedeniyle akut respiratuvar distres sendromu gelişir. Hastalarda intravasküler yağ embolisinin yanında, fokal ya da geniş bir sahaya yayılmış insterstisyel ve intraalveoler ödem ve hemorajiler, büyüklü küçüklü fokal ya da diffüz atelektazi ve kompansatuvar amfizem görülür. Kimi hastalarda tromboplastin sekresyonu ve intravasküler koagülasyon gelişebilir. Alkoliklerde yağlı karaciğer gelişmesi, sonunda intravasküler koagülasyona kadar ilerleyip ani ölüme yol açan bir dizi mekanizmanın tetiğini çeker.

Bir de alkoliklerde bütün bu olguların bir arada görüldüğü "fatal triad" tarif edilmiştir. Fatal triadda hastada koroner arter hastalığı, yağlı karaciğer ve bir de aşırı alkol alımı vardır. Burada, triadın üçüncü ayağı olarak geçen aşırı alkol alınımı gereklidir. Çünkü, bilindiği gibi alkol, asetaldehit üzerinden yıkılır. Fakat asetaldehit, disülfiram uygulamalarından da hatırlanacağı üzere, (disülfiram alkolün yıkımını asetaldehit basamağında durdurarak kişide istenmeyen etkiler oluşturup, alkolden uzaklaşmak üzere kullanılır) çarpıntı, vazodilatasyon, bulantı, kusma yaparak kalbin yükünü arttırır. Asetaldehit aşırı alkol alımından dolayı bol miktarda sentez edilir. Fakat aynı zamanda karaciğer yağlanması olduğu için, asetaldehiti parçalayacak aldehit dehidrogenaz yeterli miktarda bulunamaz. Vücutta asetaldehit birikir. Zaten koroner arter hastalığı bulunan alkolikte, kalbin artmış iş yükü nedeniyle enfarktüs ve ani ölüm gelişir. Fatal triadda alternatif bir hipotez daha vardır. Bu hipotez, asetaldehiti dikkate almaz. Buna göre aşırı alkol alımı, periferik vazodilatasyon nedeniyle kanın periferde göllenmesine neden olur. Bu durumda koroner damarlar yeterince kan alamaz. Halbuki koronerlerde zaten bir daralma mevcuttur. Öte yandan miyokard alkolün etkisiyle daha fazla oksijen kullanmaya başlar. Sonuçta enfarktüs gelişir ve ani ölüm olur.

Obstrüktif Asfiksi:

Psikiyatride bir diğer ani ölüm nedeni obstrüktif asfiksidir. Psikiyatrik hastalar kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak yutma güçlüğü çekebilirler. Aynı zamanda ağız kuruluğundan yakınırlar. Bir de bütün bunların üzerine ağız hijyeninin bozukluğu nedeniyle gelişen diş çürükleri ve eksik dişler eklenirse hastanın çiğneme ve yutma konusunda önemli güçlükler içinde bulunduğu fark edilir. Üstelik bazı psikotik hastalar taşifaji denilen aşırı ve hızla yemek yeme belirtisi gösterirler. Kendi tabağındakileri kaşla göz arasında bitirdikten sonra, başkalarının tabaklarındakilere saldırırlar, neredeyse yemekten boğulacak duruma gelirler. Kimi zaman da aileler, beslenemediklerini düşünerek hastalarını aşırı beslemeye kalkarlar. Bu tür hastaların genellikle klorpromazin kullandıkları görülmektedir. Bu nokta önemlidir. Çünkü klorpromazinin, yutma anında solunum yolunu kapatan refleksin azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Bu şekilde fazla çiğnenmeden yutulan veya yutulmaya çalışılan besinler solunum yoluna kaçmakta ve hastayı obstrüktif bir asfiksi ile öldürmektedir. Bu tür durumların önlenmesi için pratik olarak alınabilecek bazı önlemler vardır. Bir kere, hastane yemeklerinin, yutulması kolay besinlerle hazırlanması esastır. İkinci olarak, diş eksikliği bulunan hastaların gözlem altında ve iyi ve uzun çiğneyerek yemek yemeleri sağlanmalıdır. Yemek masalarından suyu eksik etmemelidir. Ağzında yemekle sofradan kalkış

engellenmelidir. Ailelere bu konuda bilgi verilmeli, hastalarına yiyecek vereceklerse, hastaların bunları ailenin ya da hemşire yanında yemesi sağlanmalıdır. Hastanın yutma güçlüğü olduğu görülüyorsa ve klorpromazin alıyorsa başka bir tedaviye geçilebilir. Hastane yemeğinden ayrı özel bir diyetle de beslenmeye alınabilir. Yiyeceklerle solunum yolunun aniden tıkanması anında yapılan Heimlich manevrası hayat kurtarıcı olabilir.

Uyku Sırasındaki Ani Ölümler:

Normal kişilerde ve psikiyatrik hastalarda uyku sırasında ölümler görülür. Bunlara "sinsomniyal ölümler" denilir. Bu ölümlerin bir kısmı kardiyak nedenlere bağlı olsa bile, bir kısmı kardiyak nedenlerden bağımsızdır. Bazı araştırıcılar uyku sırasındaki ani ölümleri, uykunun organizmadaki fizyolojik işlevleri bastırmasına bağlamışlardır. Uykuda organizma daha düşük tempoda çalışırken, hayati bir işlevinin aniden durması daha kolay olmaktadır. Bu hipotezin sahipleri, REM uykusu sırasında özellikle hayatı tehdit eden ventriküler taşiaritmilerin meydana geldiğini de belirterek hipotezlerini desteklemişlerdir. Bir grup hastada da ventriküler ektopik atımlarla REM uykusu arasında bir paralellik bulunmuştur. Gece uykuda ölen bazı hastaların ani ölüm nedenine bu tespit ışık tutabilir.

Bir başka hipotez, uyku apne sendromudur. Bilindiği gibi, özellikle obez ve solunum yolunda obstrüksiyon bulunan kişilerde, uyku apne sendromu daha kolay gelişir. Ancak bunlarda genellikle gürültülü bir uyku öyküsü vardır. Solunum apne periyotlarıyla birlikte gider. Eğer böyle bir öykü yoksa, ölüm nedeninin uyku apne sendromu olduğundan şüphe etmek gerekir.
Bazı hastalar uykuda konvülsiyon geçirirler. Ölüm nedeni konvülsiyonlar olabilir.

Normal kişilerde görülebilen bu uykudaki ani ölüm nedenleri, psikiyatrik hastalarda, alınan ilaçların etkisiyle daha da belirgin olarak kendini gösterir. Literatürde fenotiyazin kullanan iki ikiz eşinin ikisinin de aynı gece öldüğü bildirilmiştir. Aynı gün iki farklı bölüme yatırılan ikiz eşlerinden birisine parenteral yoldan 100 mg klorpromazin başlanmış, diğerine ise 100 mg tiyoridazin oral yoldan verilmiştir. İkizlerin ikisi de gece saat 24.00'de uyumaya başlamış, gece yarısı saat 01.00'de klorpromazin alan ikiz eşi yatağında ölü bulunmuş, bunun üzerine şüphelenilip ikinci ikize gidilip bakılmış, o da ölü bulunmuştur. Otopside ise safra kesesindeki kolesterol taşlarından başka bir patolojiye rastlanmamıştır. Onların ölüm nedeni, nütrisyonel, toksik ve psikotik faktörlere bağlanmaya çalışılmıştır. Psikiyatrik hastalarda ister uykuda olsun,

ister uyku dışında olsun başka bir patoloji olmadan, yalnızca ilaçlara bağlı toksik alerjik etkilerden dolayı ani ölümler görülmektedir. Bu ölümler, ikizlerin öyküsünden de anlaşıldığı gibi, genetik olarak belirlenebilir. Bu ölümlerin bazılarından genetik geçiş gösteren ventriküler repolarizasyon bozukluğunun sorumlu olduğu bildirilmektedir. Uzamış QT intervali bu türden genetik geçiş gösteren ventriküler repolarizasyon bozukluğunun göstergesidir. Psikiyatri kliniklerinde EKG'nin rutin hale getirilmesi, bu tür anomalileri tespit etmekte yarar sağlayacaktır. Örneğin, bir hastada klorpromazinle birlikte gelişen EKG anormallikleri şöyle olmuştur: Klorpromazin kullanmadan önce EKG tamamen normal, ilaç kullanmaya başladıktan hemen sonra sinüs taşıkardisi ile birlikte T dalgasında minimal değişiklikler meydana gelmiştir. Bir süre sonra klorpromazin kesilmiş ve ilacın ilk başlandığı tarihten iki yıl sonra çekilen EKG normal bulunmuştur. Hastaya bu tarihten altı yıl sonra tiyoridazin başlanmış ve EKG'de tiyoridazinle beraber nonspesifik ST ve T dalgası değişiklikleri baş göstermiştir. Hastanın ölümünden 10 gün önce çekilen EKG'de minimal değişiklikler olmakla birlikte, EKG normal sınırlar içinde bulunmuştur. Hasta son EKG'den 10 gün sonra, uykuda aniden ölmüştür. Burada önemli olan nokta, bu hastalarda EKG'nin çok tipik bulgular vermediği, buna rağmen ortaya çıkan minimal değişikliklerden şüphelenmek gerektiğidir..

Bangungut Sendromu:

Uykuda ani ölüm olaylarını patofizyolojik temelde açıklamaya çalışan araştırıcılar, genellikle Doğu insanında görülen bu sendromla bağlantılar kurmaya çalışmışlardır. Bangungut sendromunda psikiyatrik bir hastalık olması gerekmez, normal kişilerde de görülebilir. Vagal etkilerin aşırı ölçülerde artması ile kalpte yavaşlama ve kalbin aniden durması sonucu gece uykuda ölüm haline Bangungut sendromu denilir. Etyolojide vagal etkiden başka, adrenal bezden aşırı sekresyon da sorumlu tutulmuştur. Vagal etkiyi arttıran ya da adrenalden sekresyona neden olan ise, REM uykusu sırasında görülen rüyalardır. Esas patoloji otonomik disfonksiyondur.

Postiktal Ani Ölüm:

Daha önce bahsedildiği gibi, psikiyatrideki bir diğer ani ölüm nedeni, postiktal olarak gelişen patolojilerdir. Bilindiği üzere, klorpromazin epileptik nöbet eşiğini düşürür. Dolayısıyla bazı hastalar gece uykuda ya da gündüz saatlerinde epileptik nöbet geçirebilirler. Gece uykuda epileptik nöbet geçirdikten sonra aniden ölen hastalarda yapılan otopside, visseral konjesyonla beraber veya tek başına pulmoner bir ödeme rastlanmıştır. Bu nokta ilginçtir. Acaba postiktal

ölümlerde bu şekilde pulmoner ödem sık olarak görülmekte midir? Yoksa buradaki pulmoner ödem aniden ölen kişide gelişebilecek respiratuvar distrese mi bağlıdır? Pulmoner ödemin altındaki mekanizma tam olarak aydınlatılmasa bile, burada birden fazla faktörün rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan en önemlisi, glottisin kapanmasıdır. Kapalı kalmış glottise karşı sürdürülmeye çalışılan inspirasyon ve ekspirasyon, iki türlü ölümcül mekanizmanın ortaya çıkmasına neden olur. İlki, taşiaritmilerin baş göstermesi ve ani bir kardiyak arrest ile beraber pulmoner ödemin oluşmasıdır. İkincisi ise, kapalı kalmış glottis şiddetli bir anoksi yaratır. Anoksi refleks olarak aşırı katekolamin sekresyonuna neden olur.

Postiktal ani ölümü ve pulmoner ödemi açıklamaya çalışan başka mekanizmalar da vardır. Postiktal olarak akciğerlerde artmış bir negatif insterstisyel basınç oluştuğu, bunun da alveoler ve kapiller permeabiliteyi arttırarak pulmoner bir ödem yarattığı söylenmektedir. Bir diğer mekanizma, epileptik nöbet sırasında kafa içi basıncının artması gibi benzer bir mekanizmayla pulmoner ödemin meydana gelmesidir.

Psikiyatrik Hastalarda Fatal Özellikli Megakolon:

Psikiyatrik hastalarda megakolon, ilk kez 1936'da bildirilmiştir. O tarihten bu yana birçok araştırma grubu, megakolonlu psikiyatrik olgu bildirimi yapmışlardır. Psikiyatrik hastalardaki megakolonun patogenezinde üç ayrı hipotez vardır. Bunlardan birisi, hastaların defekasyon stimuluslarına duyarsız olmaları ve sonuçta feçesin kolonda birikmesidir. İkincisi, psikiyatrik hastalardan bazılarında otonomik bir disfonksiyon oluşma ihtimalidir. Eğer bu varsa peristaltik hareket yetersizliği nedeniyle megakolon oluşabilir. Üçüncüsü de, psikiyatrik hastaların kendilerinde oluşan feçes tıkanmasını (fecal impaction) haber verememeleridir. Aslında sağlık personelinin psikiyatri kliniklerinde feçes tıkanması olup olmadığını düzenli aralıklarla her hastada takip etmesi gerekir. Ancak bunu düzenli biçimde yapabilmek (batıdaki psikiyatri kliniklerinde dahi) pek mümkün olmamıştır.

Patolojik olarak, kolonun yaklaşık 15 cm kadar (bazı olgularda 50 cm) genişlediği, bu bölgenin etrafındaki kas tabakasının kalınlaştığı, mezenterik pleksusta gangliyon hücrelerinin bulunduğu tespit edilir. Lümen içinde ise mukoz membranda incelme ve ülserasyonlara rastlanır. Dilate haldeki kolon segmentinde feçesin toplandığı görülür. Dilate segment sıklıkla kolonun pelvik kısmında oluşur.

Klinikte kabızlık ve feçes tıkanmasından başka bulguya pek rastlanmaz. Ancak baryumlu grafi çekilirse, kolonun sol diyafragmanın hemen altında kalan bölgede genişlediği, bu bölgede diyafragmayı yukarıya doğru ittiği, hatta kimi zaman dilate haldeki segmentin göğüs kafesi içindeymiş gibi bir izlenim bıraktığı görülür. Eğer cerrahiye gönderilmezlerse, hastalarda megakolonla birlikte rektumun üst kısımlarında gangren başlamakta ve bu nedenle hasta barsak perforasyonuna kadar ilerleyip sonunda kaybedilmektedir.

Hayvanlarda intraperitoneal olarak kullanılan klorpromazinin megakolona yol açtığı bildirilmiştir. Ancak bunun oral ya da intramuskuler kullanımla ne oranda benzeştiği tartışma götürür.

Öldürücü Yüksek Ateş (Fatal Hyperpyrexia):

Öldürücü yüksek ateş, psikiyatrik hastalarda, genellikle trisiklik antidepresanların ya da MAOI'lerinin aşırı dozlarıyla, kombine kullanımda bunların kendi aralarında ya da MAOI'lerinin amfetanin veya fenotiyazinle olan etkileşimleri sonucunda ortaya çıkar. Lityum ve haloperidol kombine kullanımında da öldürücü yüksek ateşin çıktığı bildirilmiştir.

Yüksek ateşin ortaya çıkmasındaki neden, ter bezlerindeki aktivitenin durması olarak gösterilmiştir. Bu bozukluğun nereden kaynaklandığı ise tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber, ısı düzenleme merkezinin bir bozukluğunun buna yol açabileceği düşünülmektedir. Ter bezlerinin özellikle elektrolit ve su sekresyonundan sorumlu bazal hücre katında genetik bir defekt bulunduğu da iddia edilmiştir.

Hastalarda genellikle yüksek doz ilaç kullanımı söz konusudur. Ateş çok ani olarak yükselir. Bütün hipotermik tedavilere rağmen ateş bir türlü düşürülemez. Epileptik nöbetler de ortaya çıkabilir. Hastalar gelişen bir serebrovasküler olay nedeniyle kaybedilirler. Otopside beyinde nöronlarda şişme, kapiller distansiyon ve peteşiyal kanamalar görülür. Özellikle havanın sıcak olduğu yaz aylarında ölümcül ateş olayları ile karşılaşılmaktadır.

Tedavide hastalara geciktirilmeden düşük doz heparin tedavisi uygulanması esastır. Psikotrop ilaçların tümü kesilir. Hastanın alkol pansumanı ve buz uygulaması ile ateşi düşürülmeye çalışılır. Aşırı siyanoz meydana gelirse trakeostomi açmak gerekebilir.

Akut Tüketici-Bitkinleştirici Mani: Özellikle antipsikotik ilaçların devreye

girmediği önceki dönemlerde ve azalmakla beraber günümüzde de, bazı manik hastalar aşırı hareket ve saldırganlık göstererek sonunda bitkin bir halde kalmakta ve bu durum onları ölüme götürebilmektedir. Bu tip hastalara önceleri Bell manisi denilmiştir. Genel olarak, akut tüketici, bitkinleştirici mani terimi de kullanılmaktadır. Hastalığın üç özelliği vardır:
a) Aşırı hareket, agresyon ve şiddet kullanımı
b) Alkol, ya da diğer bağımlılık yapıcı maddelere bağlı olmayan bir tablonun olması
c) Postmortem olarak herhangi bir anormallik görülmeyişi

Hastalarda yüksek ateşle birlikte çok belirgin bir lökositoz (30.000/mm^3'e kadar yükselebilir) ve taşikardi (genellikle 110-130/dk arasında) görülür. Hastaların durumu giderek bozulur ve 2-15 günlük bir sürenin sonunda ölebilirler.

Madde Bağımlılığında Islak Akciğer Sendromu:

Narkotik madde, özellikle de eroin bağımlılarında görülen ve ani ölüme neden olan "Islak Akciğer Sendromu" (Wet Lung Syndrome), genellikle eroinin intravenöz kullanımından sonra ortaya çıkar. Büyük oranda ölümcül seyreder. Bazı olgularda geri dönebilir. Aşırı miktarda metadon ve propoksifen kullanan hastalarda da görülmüştür.

Islak akciğer aslında pulmoner ödem anlamına gelmektedir. Hastalarda geri dönüşümsüz nitelikte bir hipoksemi ve hiperkapni vardır. Patolojik görünüm plevral boşlukta şiddetli bir hemoraji, trakeada konjesyon, sıvı ile dolu bronş ve alveoller, simsiyah görünümlü pulmoner damarlar şeklindedir. Aşırı dozlarda eroin kullanımının yanında, çok fazla sigara içiyor olmak da bu sendrom için bir risk faktörüdür. Ancak eroinin yanında alkol kullanıyor olmak bir risk faktörü değildir.

Bazı eroin bağımlıları metadon kullanımını da suistimal etmekte, ya metadonu yüksek dozlarda almakta, ya da kimi zaman onun bir solüsyonunu doğrudan enjeksiyon şeklinde kullanmaktadırlar. Bu hastalarda da ani ölümler olabilir. Bazen tabloya pnömoni de eklenir. Ancak eğer tablo geri dönüşümlü ise, bu geri dönüş, eroin bağımlılarına göre daha uzun zamanda olur. Örneğin, eroin bağımlıları pulmoner ödemden en fazla 2 gün içinde kurtulurken, metadon kullananların kurtuluşu 4 güne kadar uzayabilir. EKG'de uzamış bir QT intervali ve U dalgası görülür. Patojenez olarak, hipoksemi, artmış pulmoner kapiller permeabilite, pulmoner kapiller endotelinde harabiyet suçlanmaktadır. Bazı araştırıcılar katekolaminlerin ve vazoaktif aminlerin artmış aktivitesini de sorumlu tutmaktadırlar.

Yüksek dozda eroin alımının, özellikle serotoninin ani yeniden dağılımına (redistribution) neden olduğu, bu yeni dağılımın da ıslak akciğer sendromunu başlatmakta tetik mekanizma olarak görev yaptığı bildirilmektedir. Patojenezde nikotinin de görev yaptığı bildirilmektedir. Nikotin, aşırı sempatik aktivite oluşturarak tablonun gelişmesine yardımcı olmaktadır. Hatta bu hastalarda, eroinin enjeksiyonundan sonra birden gelişen hipersomnolans haline bağlı olarak, dudakta yanık halde bulunan sigaranın göğse düşmesi sonucu, göğüste yanık izlerine rastlanır. Bazı eroin bağımlılarında bu skar dokusu tipiktir. Bu hastaların eroin enjeksiyonundan hemen önce çok fazla sigara içtikleri görülmüştür. Bazı hastalarda karaciğer patolojisi vardır. Bu patoloji pulmoner ödemi agreve edebilir. Çünkü bu hastalarda hipoproteinemi gelişir, bu da onkotik basıncın düşmesi demektir. Düşük onkotik basınç pulmoner ödem gelişme hızını arttırır. Alkolün, ıslak akciğer sendromundaki rolü de, bu mekanizma üzerinden dolaylı olarak gerçekleşiyor denebilir. Geri dönüşümlü ıslak akciğer sendromu olan bazı hastalarda tabloya hipokseminin yanında respiratuvar asidozun, şiddetli pnömoninin ve anoksik beyin hasarının eşlik ettiği de görülmüştür.

Letal Katatoni:

Psikiyatrik hastalarda ani ölüm nedeni olarak sayılmasa bile, gelişen ağır tablo ve sonunda sık görülen ölümler nedeniyle letal katotoninin de bu başlık altında ve detaylı olarak hatırlatılmasında yarar görülmüştür.

Letal katatoni terimi ilk kez 1934 yılında Stauder tarafından kullanılmıştır. Yüksek ateş, taşikardi, kas tonusunda artma, tremor, stupor ve zaman zaman eksitasyon tablosu ile karakterizedir. Stauder'in isimlendirilmesinden çok önceleri, daha 19. yüzyılda, değişik araştırıcılar tarafından bu isimde olmasa bile buna benzer tablolar değişik isimler altında tanımlanmıştır. İlk kez buna yakın bir tabloyu tanımlayan 1832'de Calmeil olmuştur. Calmeil'e göre, hayatı tehdit eden, ölümcül bir psikoz olgusu vardır. 1849'da da benzeri bir tablo Bell tarafından rapor edilmiştir. Stauder'e kadar bu tablonun isimlendirilmesi şu başlıklar altında yapılmıştır: Bell manisi, mortal katotoni, fatal katotoni, akut deliröz mani, tüketici, bitirici ölümcül manik depresyon, tüketici bitirici (exhaustion) psikoz, hipertoksik şizofreni, akut deliryum, Scheid'in siyanotik sendromu. Yalnız özellikle 19. yüzyılda, bazı tanımlamaların birkaç tablo için ortak olarak kullanıldığını hatırlatmak gerekir.

Letal katatoni ağır ve ölümcül bir psikiyatrik tablodur. Ancak bu tablo daha çok Avrupa ve Asya ülkelerinde görülmüştür. Amerikalılar letal katatoniyi klinikten

değil de, daha çok literatürden tanımaktadırlar. Çünkü letal katatoni, özellikle son 40 yılda klinik uygulamaya giren ilaçlar nedeniyle önemli oranda azalma göstermiştir. Bu nedenle de, özellikle eski Avrupa literatüründe, çok sayıda olguya rastlansa bile yeni olgu sayısı sınırlıdır.

Letal katatoni spesifik bir hastalık değil bir sendromdur. Sendromun ortalama 2 haftalık bir prodromal devresi vardır. Bu devrede uykusuzluk, oynak bir duygulanım ve anoreksi görülür. Daha sonra hastada şiddetli bir motor eksitasyon hali başlar. Eksitasyon hiç kesilmeden devam eder. Hasta aşırı tahripkar, yıkıcı olabilir. Garip şekillerde intihar davranışı gösterebilir. Hasta verilen yiyecekleri reddeder, konfüzyon içinde olabilir. Tabloya mutizm, intermitan rijidite, stereotipi ve katalepsi eşlik edebilir. Konuşma enkoheran, düşünce dezorganize haldedir. İşitsel, görsel varsanılar ve sanrılar sık görülür. Somatik belirti olarak, taşikardi, dehidratasyon, oynak ya da yüksek kan basıncı, siyanoz ve ciltte hematomlar görülür. Ateş 43 °C'ye kadar çıkabilir. Bu tablo birkaç saatten birkaç haftaya kadar değişen bir sürede, ortalama olarak da bir hafta içinde gelişir. Hastalığın son devresinde eksitasyondan stupora doğru bir dönüş meydana gelir. Şiddetli ateşi koma ve kardiyovasküler kollaps ve nihayet ölüm takip eder. Bazı olgularda, terminal dönemde rijidite yerini flask bir kas yapısına bırakır.

Yukarıda anlatılan bu klinik tabloya hiperaktif letal katatoni denilir. Nöroleptiklerin kullanılmaya başlanmasıyla beraber, bu tablonun yanında ikinci bir letal katatoni tipi daha tanımlanmıştır. Bu ikinci tabloda daha çok stupor hali gözlenir. Hasta eksite değildir. Ya da eksitasyon hali kısa sürer. Rijidite ön plandadır. Daha çok nöroleptik malign sendroma benzer.

Hastaların yaklaşık 2/3'ü kadındır. Hastaların yarısından daha fazlası ölür. EKT ve kortikosteroid tedavisi hayat kurtarıcı olabilir. Hastaların ortalama yaşı 33'dür. Sıklıkla 20-40 yaşları arasında görülür. Yatarak tedavi gören bütün psikiyatrik hastalar arasındaki görülme oranı %0.13-0.5 arasında değişir. Hastaların 2/3'den fazlası hiperaktif tiptedir. En sık psikotik hastalarda görülür. Manik, depresif hastalarda, periyodik katatoni gösterenlerde de izlenebilir.

Genellikle organik etyolojisi olan hastalarda ortaya çıkar. Tabloya enfeksiyonların eşlik etmesi seyrek değildir. Özellikle viral ensefalit sıktır. Viral hepatit ve değişik kaynaklı bakteriyel septisemilerle birlikte görülebilir. Gingival apseden sonra gelişen bir bakteriyel septiseminin dahi tablonun nedeni olduğu rapor edilmiştir. Serebrovasküler tromboz, üremi, hipertiroidizm, serebral anoksi, böbrek transplantasyonu tablonun nedeni olabilecek diğer faktörlerdir.

Letal katatoni içindeki bir hastada ilk aşamada yapılması gerekenler şunlardır: Psikiyatrik öykü, aile öyküsü, geçmişte kullanılan ilaçlarla, özellikle de nöroleptiklerle ilgili bilgi, nörolojik muayene ve laboratuvar tetkikleri (beyaz küre sayısı, elektrolitler, idrar analizi, bakteri ve funguslar için tükürük kültürü, serumda kalsiyum, fosfor, CPK seviyeleri, tiroid hormonları, EEG, BOS'tan virüslere yönelik kültür, BT) .

Tedavide şu ana kadar değişik yöntemler uygulanmıştır. Bunların içinde en dikkate değer olanları şöyle özetleyebiliriz: Hastaların su ve elektrolit dengesini korumak çok önemlidir. Ateşi çok yüksek olmayan hiperaktif hastalarda trifluperazin (10-30 mg/gün) etkili bulunmuştur. Bu grup hastalarda haloperidol de etkili olmuştur. Bu hastaların ateşi genellikle 38°C'nin altındadır ve şiddetli otonomik bozukluk göstermezler. Hızlı ilerleyen ve yüksek ateşli olgularda, EKT çift taraflı ve haftada 3 kez olmak üzere klasik şekliyle uygulanabileceği gibi, tek taraflı olarak modifiye şekilde de uygulanabilir. Öte yandan EKT'nin "şok blok" denen bir şekilde de uygulanması mümkündür. Bu yöntemde 15 dakikalık aralıklarla 3-5 kez peş peşe uygulama yapılır, ardından 12 saat içinde 3 EKT daha uygulanır. Sonraki bir hafta içinde de her gün bir uygulama yapılır. Bu metoda Arnold'un şok blok tekniği denilir. Bu şekilde 25-40 EKT olan hastaların bir kısmının geriye döndürülebildiği görülmüştür (bir hasta 200 EKT almıştır).

Bir grup hastanın da ACTH ve kortikosteroid tedavisine cevap verdiği görülmüştür. 60mg/gün dozunda verilen ACTH'nin 24 saat içinde bazı hastaları geriye döndürdüğü gösterilmiştir. Geri dönen hastaların en çok 350-400 mg total (bütün tedavi boyunca) ACTH almaları gerekmiştir. 10 mg/gün intravenöz deksametazonun da tedavide etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu tedavi haftayı da aşan bir sürede iyilik getirebilmiştir. Steroidler kesilirken, azaltılarak kesilmesi önemlidir. Hem nöroleptiklerin, hem de kortikosteroidlerin EKT ile kombine edilmesi iyi sonuçlar vermemektedir. Bazı olgularda ölümü hızlandırabilmektedir.

Ani ölüme karşı genetik duyarlılık:

Literatürde öyle olgular vardır ki, aynı ailenin bütün çocukları ani ölüm tablosunda ölmüşlerdir. Bu gerçekten ilginçtir ve ister istemez ani ölüme karşı genetik bir yatkınlık olup olmadığının araştırılmasını gerekli kılar. Örneğin, aynı ailenin birisi erkek, ikisi kız olan çocukları hiçbir fiziksel anormallikle karşılaşmadan ani ölüme maruz kalmışlardır. Erkek çocuk 15 yaşındayken, 30-40 metrelik bir koşunun sonunda aniden düşüp ölmüştür. Kızlardan birisi, yine 15 yaşındayken, hiçbir fiziksel anormalliği olmadan vetriküler fibrilasyon nedeniyle kardiyak arrest geçirmiştir. Elektriksel defibrilasyona rağmen hasta geri döndürülememiştir. Diğer

kız ise yine plajda oynarken ve belirlenebilmiş herhangi bir neden yokken 10 yaşında aniden ölmüştür. Çocukların annesinde de zaman zaman ventriküler prematür kontraksiyonlar olduğu gösterilmiştir. Otopside çocuklardan birisinde, kalpte iletim bozukluğu yapacak şekilde hipoplastik yapı olduğu görülmüştür. Ancak diğer çocuklarda kalbin yapısı normal bulunmuştur.

Literatürde bir de fatal ailesel kardiyak aritmilerden bahsedilmiştir. Bu tür bir patoloji bir ailenin üyelerinin bir kısmında görülmekte ve fatal nitelikli olmaktadır. Bu hastaların bir kısmında kalpte hipertrofi olduğu görülmektedir. Bazı ailelerde EKG anormalliği genetik bir geçiş gösterir. Genellikle QT aralığında uzama, repolarizasyon gecikmesi yani U dalgasının ortaya çıkması bu tür ailelerin karakteristiğidir. Araştırmacılara göre bu EKG bozukluğu, miyokardda genetik geçiş gösteren metabolik bir bozukluk nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Metabolik bozukluk, muhtemelen bir enzim defektine bağlıdır. Seyrek olarak bu ailelerde konjenital işitme defektinin de bulunduğu bildirilmiştir.

Romano-Ward Sendromu:

İlk kez Romano ve ark. tarafından 1963 yılında bildirilen bu sendromda, ailesel özellik gösteren tekrarlayıcı senkop atakları vardır. EKG'de uzamış QT intervali ve difazik T dalgası görülebilir. Bazı olgularda U dalgasına işaret eden (onu içinde taşıyan) geniş bir T dalgası görülebilir. Senkop atakları, ventriküler taşiaritmilerle birlikte gider. Senkop genellikle egzersizden sonra ortaya çıkar. b blokörlerin senkop ataklarını önlediğine ilişkin yayınlar vardır. Bu hastaların diğer bir adı da psödoepileptiklerdir.

Akut Kardiyak Arrest İçindeki Hastaya Müdahale

Bir psikiyatrik hasta daha önceden kardiyak problemi olsun ya da olmasın, aniden uyarılara cevap vermez, apne halinde ve pupilleri genişlemiş olursa ve kalp sesleri işitilmez hale gelirse, hemen kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmalıdır. Bunun için ya hasta yoğun bakım ünitine taşınır, ya da taşınabilir bir defibrilatör fazla zaman geçirilmeden alınıp hastaya defibrilasyon uygulanır. Kardiyak arreste girmişse, bu durumda defibrilasyon başarılı olabilir.

Ancak defibrilatör bulunamıyorsa, hastaya kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulanması gerekir. Bunun iki komponenti vardır. Birincisi solunumu temin etmek, ikincisi de dolaşımı sağlamak. KPR'nin uygulanması gecikmiş, ya da yetersiz uygulanmışsa hasta daha sonra yaşasa bile ağır bir beyin hasarına yol açılmış olur. Kardiyak arrest olduğunda sırasıyla şunlar yapılmalıdır:

1. İlk dakika içinde, yumruğun iç tarafıyla sternumun ortasına ani ve hızlı bir yumrukla vurulur.
2. Eğer hasta bu yumruğa solunumun başlaması ve nabzın dolması ile cevap vermezse KPR'ye başlanmalıdır.
3. Hastanın hava yolu açılır. Bunun için hastanın başı olabildiğince geri itilir. Bunu sağlamak için bir el ile hastanın ensesinden tutulur, diğer el ile de alınan baş geriye itilir. Bu manevra hastanın dilini boğazın önünden alır ve hava yolunu açar. Buna rağmen dil geriye doğru düşerse, el ağız içine sokularak dil öne doğru çekilir. Baş bu konumu bütün resüsitasyon işlemi boyunca sürdürmelidir.
4. Eğer başın geriye itilmesi ile hava yolu yeterince açılmamışsa ilave bir manevra daha yapmak gerekir. Bunun için şu işlemler yapılır:
   a) Başparmaklar hastanın alt dudak ve alt dişlerine konulur.
   b) Her iki elin diğer parmakları çenenin hemen arkasına yerleştirilir.
   c) Mandibula ileriye doğru olabildiğince kuvvetli biçimde itilir.
   d) Bu esnada baş geriye itilmiş vaziyette olmalıdır.
   e) Baş parmaklar alt dudağı açarak hastanın nefes almasını kolaylaştırır.
5. Resüsitasyona yardımcı olan kişi, başın ve çenenin bu halini muhafaza etmeye devam eder.
6. Resüsitasyona yardım eden kişi, aynı anda hastayla ağız ağıza ritmik bir şekilde ventilasyonu sağlar.
7. Resüsitasyonu yapan kişi, toraksa, bir elini diğerinin üzerine bindirerek ritmik biçimde baskı uygular.
8. Eğer hava yolu ağızdan açılmıyor, ya da efektif olamıyorsa, burundan solunuma geçilir. Bunun için resüsitasyona yardımcı olan kişi, hastanın burnundan ağzıyla havayı üflerken hastanın dudaklarını sıkıca kapatmalıdır.
9. Solunum her 5 saniyede bir yapılmalıdır. Eğer solunum yolunda yabancı bir cisim varsa, Heimlich manevrasıyla çıkartılır.
10. Eğer hastanın spontan solunumu başlamışsa suni solunum, spontan kalp atışları geri gelmişse de göğse basınç uygulanması bırakılabilir.
11. Her 5 kalp masajına karşılık 1 solunum uygulaması yapılmalıdır.
12. KPR uygulaması anında, hastanın durumu hakkında en iyi bilgiyi ışık refleksi verir. Işığa duyarlı pupiller, beyinde yeterli oksijenasyon ve kanlanmanın olduğunu gösterir.
13. KPR işleminde sakınılması gereken noktalar;
    a) Asla ksifoid kemik üzerinden masaj yapmamalıdır. Karaciğer laserasyonuna ve ölüme neden olunabilir.
    b) Kardiyak masaja 5 saniyeden daha uzun ara vermemelidir.
    c) KPR 5-6 dakikadan önce bırakılmamalıdır.

Kaynaklar:

1. Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. Schizophr Bull 1989;15(1):81-9.
2. Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, Verdoux H, Philippe A, Begaud B, et al. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. Schizophr Res 2002;57(2-3):147.
3. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1993;163:183-9.
4. Wooltorton E. Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. CMAJ 2002;166(9):1185-6.
5. Degner D, Bleich S, Grohmann R, Bandelow B, Ruther E. Myocarditis associated with clozapine treatment. Aust N Z J Psychiatry. 2000;34(5):880.
6. Rez A Am J Med Soc 2001; 321:156-158.
7. Roesch-Ely D, Van Einsiedel R, Kathofer S, Schwaninger M, Weisbrod M. Myocarditis with quetiapine.Am J Psychiatry 2002;159(9):1607-8.
8. Yap Y, Camm J. Risk of torsade de pointes with non-cardiac drugs. BMJ 2000; 320:1158-1159.
9. Reilly J, Thomas S, Ferrier N. Recent studies on ECG changes, antipsychotic use and sudden death in psychiatric patients. Psychiatric Bulletin 2002; 26: 110-112.
10. Warner J, Barnes T, Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. Acta Psychiatrica Scandinavica 1996; 93:311-313.
11. Baker B, Dorian P, Sandor P, et al. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 1997; 17:15-21.
12. Teschemacher AG, Seward EP, Hancox JC, et al. Inhibition of the current heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline. British Journal of Pharmacology 1999; 128:479-485.
13. Carrillo JA, Ramos SI, Herraiz AG, et al. Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. Journal of Clinical Psychopharmacology 1999; 19:494-499.
14. Reilly J, Ayis S, Ferrier I, et al. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000; 355:1048-1052.
15. Reilly J, Ayis S, Ferrier I, et al. Sudden death and thioridazine (abstract). British Journal of Clinical Pharmacology 2001; 51:363.
16. Prescription Pricing Authority. Prescribing Cost Analysis Report. London: Department of Health, 1999.
17. Kirchner V, Kelly CA, Harvey RJ. A systematic review of the evidence for the safety and efficacy of thioridazine in dementia (Cochrane Review). In The Cochrane Library, 4. Oxford: Update Software, 2001.
18. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. Journal of Toxicology. Clinical Toxicology 1995; 33:199-204.
19. Food and Drug Administration. Supplemental New Drug Applications for Mollaril (Thioridazine). Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 2000.

Bölüm 44

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA DEPRESİF DURUMLAR

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ

Depresyon, şizofreni ile birlikte sık görülen bir komorbid sendromdur. Prevalans çalışmaları, %7 (1) ile 30 (2,3) ve 33 (4), hatta %75'e (5) kadar çıkan çok çeşitli sonuçlar vermektedir. Yeni yapılan bir çalışmada depresyon komorbiditesi, psikozun akut atak evresinde %52, hastalığın daha kararlı seyrettiği dönemlerde ise % 38 olarak bulunmuştur (6). Şizofreni hastalarındaki hayat boyu prevalans ise %60 (2,7,8) ile 80 (9,10) arasında değişmektedir. Bu oran, genel popülasyondaki %8-26'lık hayat boyu depresyon prevalansı ile karşılaştırıldığı zaman önemli bir risktir (11).

Şizofrenik hastalardaki depresif belirtiler, sendromun ilk tanımlandığı dönemlerde de bildirilmişti (12,13). Birçok psikiyatrist, şizofreninin gidişi sırasında depresyon eklenmesinin iyi bir prognostik işaret olduğuna inandılar. Bazı araştırmalar ve güncel bulgular da bu görüşü desteklemektedir (14-17). Diğer taraftan birçok çalışmada da, hastalığın seyrine depresyon eklenmesinin, rölaps riskinde artış (18,19), hastaneye yatış sıklığı ve süresinde artış (20-22) ve farmakolojik tedavilere yetersiz yanıt (23) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca bilişsel yetilerde bozulma (24,25), düşük sosyal işlevsellik (26-30), madde kötüye kullanımı (31-33) ve intihar/intihar girişimleri (9,22,35-39) de bildirilmiştir. Karşı çıkanlar olsa da (41), intihar girişimi hikayesi bulunan hastaların, bulunmayanlara oranla hayat boyu depresif epizot sayısının daha fazla olduğu ve hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu (40) bildirilmiştir.

Halen devam etmekte olan bir tartışma da şizofrenide görülen depresyonun sınıflandırmasıdır. Birçok çalışma grubu, depresif belirtilerin şizofreni doğal seyrinin bir parçası olduğunu, en çok hastalığın akut renkli dönemlerinde ortaya çıktığını ve remisyon sırasında yaygınlığının giderek azaldığını göstermişlerdir (5,21,42-47). Bu araştırmacılar, depresif belirtiler ile pozitif belirtiler arasındaki ilişkiden yola çıkarak, afektif belirtiler ile şizofreninin pozitif belirtileri arasında özel bir bağ olduğu sonucuna varmışlardır. Knights ve Hirsch (42), psikotik belirtilerin giderek azalmasıyla birlikte ortaya çıkan depresif belirtileri tanımlamak için 'açığa çıkan depresyon' (revealed depression) terimini ortaya atmışlardır. Diğer araştırmacılar ise 'postpsikotik depresyonu' farklı etyolojilere sahip heterojen bir hastalık grubu olarak görmüşlerdir (48-50).

Her ne kadar depresyon, şizofrenik sendromun bir parçası olsa da, bütün depresif belirtiler sendromun temel semptomatolojisi ile ilişkili değildir (21). Bu belirtiler, psikotik dekompanzasyona karşı verilen öznel bir tepki de olabilir (5). Diğer yandan Subotnic ve ark. (51) şizofrenide görülen depresyonun pozitif bir aile öyküsü ile ilişkili olduğunu belirterek depresyondaki genetik yatkınlığa dikkat çekmişlerdir. Ancak depresyon ve şizofreni arasındaki paylaşılmış genetik temeli inceleyen güncel çalışmalarda genetik tek-sebeplilik kavramı sorgulanmaktadır (52). Belirgin afektif belirtilerle birlikte seyreden unipolar depresyon, bipolar bozukluk, şizoafektif bozukluk ve şizofreniyi içeren yaygın bir fenotipin, kromozomun spesifik bir bölgesinde meydana gelen bir gen mutasyonun sonucu olabileceği iddia edilmekteydi (53). Fakat bu tek gen kavramı artık daha karmaşık olan gen etkileşimleri ve genetik olmayan faktörleri de semptamotololjiye katan bir model ile yer değiştirmektedir (54). Bu kavram, stres-incinebilirlik (stress-vulnerability) modeli olarak bilinmektedir. Bu model şizofrenik psikozda, genetik bir yatkınlığın bir stresör tarafından tetiklenmesi sonucunda klinik olarak belirgin hastalığın ortaya çıktığını varsaymaktadır (55-57). Siris (50) ise depresyonun, psikotik rölapsın ortaya çıkabilmesi için yeterli bir stresör etken olduğunu savunmaktadır. Bu varsayım depresyonun neden psikozun bir prodromal belirtisi olduğunu da izah etmektedir.

Eğer depresyon akılda bulundurulmazsa, şizofrenide görülen depresyonun nozolojik ayrımı boşunadır. Yeni bilgiler göstermektedir ki, Amerikalı psikiyatristler hastalarının yaklaşık olarak üçte birinde depresif belirtiler gözlemlemekte, ancak bu doktorların sadece dörtte biri hastalarına ek bir antidepresan tedavi başlamaktadır (58). Bu sebeple depresif belirtilerin tanınması ve tedavisi günlük klinik pratikte hala bir sorun olarak durmaktadır (34).

Depresyonun İkincil (Organik) Sebepleri

Depresyonun ikincil sebepleri derken altta yatan tıbbi bir etyolojiye bağlı sebepler kastedilmektedir.

İlaçların indüklediği (tedavi ile ilişkili) depresif belirtiler: Bu konuda hala tartışılmakta olan bir durum da antipsikotik ilaçların şizofreni hastalarında depresif belirtileri indüklediği veya ortaya çıkması için yatkınlık oluşturduğu konusundaki görüştür. Johnson depresyonların büyük bir kısmının ilaç nedenli oluşmadığını, ama nöroleptiklerin depresyon etyolojisinde rol oynuyor olabileceklerini (%7.5-12.5) belirtmiştir (21). Diğer taraftan Hogarty ve Munetz

(59), Hirsch ve ark. (60) gibi antipsikotiklerin potansiyel depresyojenik özellikleri bulunduğuna dair herhangi bir kanıt bulamamışlardır.

Özellikle geleneksel antipsikotik ilaçlar, depresyonu taklit eden sendromları ortaya çıkarabilirler. Depresyon benzeri durumlar, ekstrapiramidal yan etkiler olan akinezi ve akatizi ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Azalmış motor aktivite ve hipomimi ile karakterize olan nöroleptiğe bağlı akinezi, depresyonda görülen afektif donukluğu taklit edebilir (61-63). Bu sendrom için Van Putten ve May 'Akinetik Depresyon' tanımını kullanmışlardır (62). Bu sendromda anhedoni kadar antikolinerjik tedavi ile düzelen aktivite azalması da bulunmaktadır. Son zamanlarda ise bu tip yan etkileri tarif etmek için sıklıkla 'ikincil negatif belirtiler' tabiri kullanılmaktadır.

Tipik görünüşüyle ortaya çıktığında, nöroleptiklere bağlı akatizinin tanısını koymak oldukça kolaydır (63). Fakat eğer bu rahatsızlığın atipik formu ile karşılaşılırsa tanı koymak zorlaşır. Bu durumda hastalarda motor huzursuzluktan ziyade disfori bulguları görülür. Bu da ajite depresyon ile karışır ve ajite depresyon hastalarında intihar düşünceleri ve davranışları görülebilir (64). Bu durumda Hillside Akatizi Ölçeği (65) ile Calgary Depresyon Ölçeği (CDS) uygulanması doğru tanının koyulmasında yardımcı olur.

Tedavinin başlanması da tanısal kargaşayı çözmenin bir yoludur. Eğer antipsikotik dozunun arttırılması ile duygudurumda iyileşme gözlemleniyorsa, birincil olarak şizofreniye bağlı bir depresyon düşünülürken, dozun azaltılması ile düzelme görülüyorsa, ikincil negatif belirtilere bağlı olduğu düşünülmelidir. Bazı klinisyenler ise EPS ihtimalini göz önünde bulundurarak depresyon tanısını koymadan önce antikolinerjik ilaç uygulanmasını önermektedirler (50).

Trankilizanların neden olduğu sedasyon veya nöroleptiklerin sedatif etkileri de ilk görüşte depresyon yönünde yanılmamıza neden olabilir. Bazı düşük potensli nöroleptiklerin neden olduğu yorgunluk, halsizlik ve ortostatik düzensizlik, çeşitli yalancı-depresif durumlar olarak ortaya çıkabilir.

Diğer bir yandan da zotepin (66-68) ya da ziprasidon (69,70) gibi çeşitli yeni antipsikotik ilaçların norepinefrin ve/veya serotonin geri alımını inhibe etme özellikleri de bulunmaktadır ki, bu da antidepresanların farmakolojik özelliklerine benzer bir etkinlik göstermelerine sebep olmaktadır. Klozapin (71), olanzapin (71,72) ve risperidonun (71,73) da şizofrenik hastalarda antidepresan etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Keck ve ark. (71) yukarıda belirtilen ilaçların depresyon üzerinde terapötik etkileri bulunduğunu ve

klozapin ve olanzapinin bu hastalarda intihar riskini azalttığını ileri sürmüşlerdir.

Tedavi ile ilişkili olmayan depresif belirtiler: Çok iyi bilinmektedir ki, esrar (74) ve alkol (75) gibi madde kötüye kullanımı hikayesi bulunan psikotik olmayan hastalarda sıklıkla depresif belirtiler ortaya çıkmaktadır. Şizofreni hastalarının büyük bir çoğunluğunda alkol (76,77), nikotin (32) veya yasadışı ilaçların (78) kötüye kullanımı görülmektedir. Özellikle yasadışı ilaçların kötüye kullanımı geçtiğimiz on yıl içinde artış göstermiştir (33,76). Her ne kadar şizofreni hastalarında madde kötüye kullanımı ile depresyon arasında henüz doğrudan bir bağlantı bulunamamışsa da (79,80), böyle bir ihtimal bulunduğu göz ardı edilmemelidir. Madde kötüye kullanımı olan şizofrenlerde daha yoğun intihar düşünceleri olduğu da belirtilmiştir (81). Şizofreni hastalarının ilk başvurudan önce, alkol kötüye kullanım oranı %24, ilaç kötüye kullanımı da %14 olarak belirlenmiştir (82). Diğer yandan Hambrecht ve Hafner (82), alkol kötüye kullanımının şizofreninin ilk belirtilerinin başlamasına öncülük etmek yerine, sıklıkla belirtilerin başlamasından sonra ortaya çıktığını belirtmişlerdir.

Genç erkek hastalarda ilaç sorunlarını ayırt etmek zordur. Özellikle ailesinde madde kötüye kullanımı hikayesi veya afektif bozukluk mevcut olan hastalar daha yüksek risk altında görünmektedir. Psikososyal durum, aile öyküsü, kesilme belirtileri ve toksikolojik araştırmalar üzerinde dikkatle durulması, bu tip hastaların tespitine yardımcı olur.

Kronik psikiyatrik hastalarda tanı koyulmamış tıbbi hastalık oranı %26 (83) ile %53 (84) arasında değişmektedir. Bu hastalıkların psikolojik sağlığa ve sosyal etkinliklere doğrudan veya dolaylı yollardan etkisi bulunmaktadır (31,83,84). Depresyona neden olan somatik hastalıklara örnek olarak kanser (85) ve kalp yetmezliği (86) verilebilir. Somatik hastalıkların depresyona neden olabileceklerinden yola çıkarak bunun şizofrenik hastalar için de geçerli olabileceğini söyleyebiliriz. Yani şizofrenik hastalarda her ne kadar depresyon oluşması için yeterli psikososyal etkenler olsa da, ikincil nedenleri mutlaka dışlamak gerekmektedir. Buradan da anlaşıldığı üzere, düzenli tıbbi check-up'lar, düzgün bir anamnez, iyi bir fizik muayene ve rutin laboratuar testlerinin yapılması gerekmektedir.

Akut Psikotik Belirtilere Eşlik Eden Depresyon

Depresyonun ikincil (organik) nedenleri dışlandıktan sonra ileri tanısal

basamaklara geçilmelidir. Öncelikle depresyonun akut psikotik belirtilere eşlik edip etmediği değerlendirilmelidir.

Akut psikotik bir dekompanzasyonun parçası olarak ortaya çıkan depresif belirtileri özgül bir hastalık ile ilişkilendirmek zor olabilir ve güvenilir bir tanı sıklıkla uzun zamanlı bir takip neticesinde konabilir. Depresif belirtilerin sadece postpsikotik dönemde ortaya çıktığını savunan geleneksel görüş artık değerini yitirmiştir ve bilinmektedir ki depresif belirtiler hastalığın akut psikotik evresinde de görülebilir (5,48,87,88). Şizofreni hastalarının yarısı, akut dönemdeki başvuruları sırasında belirgin depresif belirtiler gösterirler (43). Bunların yarısında üç hafta içinde depresif belirtilerde kendiliğinden iyileşme görülürken, geri kalan %50'sinde ise depresyon kalıcı hale gelir (88,89). Bir diğer çalışmada, psikozun düzelmesi ile birlikte depresif belirtilerde de % 98 iyileşme gözlenmiştir (5).

Bir şizofreni hastasında yeni ortaya çıkan depresif belirtiler, hiç şüphe yok ki daha fazla gözlem ve destek gerektirir (50). Birçok hasta psikososyal programlardan ve/veya farmakolojik tedavinin düzenlenmesinden fayda görmektedir. Farmakolojik tedavi her zaman gerekli olmayabilir, çünkü kısa süreli depresif belirtiler genellikle kendiliğinden iyileşme eğilimindedirler. Bu tarz vakalarda tedaviye trisiklik antidepresanların eklenmesi, psikotik belirtileri arttırabileceği gibi, psikozun çözülme evresini de geciktirebilir (90). SSRI'lerinin sebep olduğu psikotik alevlenme ile ilgili de bir kaç vaka yayınlanmıştır (91). Psikotik ve depresif belirtilerin birlikte görüldüğü hastalarda, şizoafektif bozukluk ve psikotik depresyonu şizofreniden ayırt etmek gerekir. Çok önemli olan bu ayırıcı tanıdan aşağıda bahsedilecektir.

Şizoafektif Bozukluk: Bu terimin 1933 yılında (92) kullanılmaya başlanmasından beri, şizoafektif bozukluk psikiyatrideki en tartışmalı nozolojik kavramlardan birsi olagelmiştir (93). Bazı araştırmacılar (23,94-98) şizoafektif bozukluğun şizofreniye kıyasla daha olumlu prognoza sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ancak afektif bozukluklarla karşılaştırıldığında prognoz daha kötüdür. Şizoafektif bozukluk nozolojik bir antite olarak sonradan yapılandırılmış, formüle edilmiş ve Araştırma Tanı Kriterleri (99), DSM III R ve DSM IV (100) içine alınmıştır. Deneysel bilgilerin bulunmadığı dönemlerde keyfi kriterler geliştirilmişti. Kesintisiz şekilde devam eden hastalık periyodunda herhangi bir zamanda afektif belirtilerle (majör depresif, manik veya mikst epizot) şizofreni kriterlerini karşılayan (A kriterleri) belirtilerin birlikte görülmesi durumunda şizoafektif bozukluk tanısı konur (100). Buna ek olarak afektif epizoda ait kriterlerin önemli bir süre mevcut olması ve sanrı veya

varsanıların aynı epizot içinde duygudurum bozukluğunun eşlik etmediği en az iki haftalık süre boyunca mevcut bulunması gerekmektedir. Eğer psikotik atağın belirli bir süresi boyunca duygudurum bozuklukları eşlik etmiyorsa, şizofreni tanısı konmalıdır. Akut psikotik evre esnasındaki depresif duygudurum şizoafektif olarak yorumlanmamalıdır, çünkü genellikle kısa süreli olur. Şizoafektif bozuklukta psikotik belirtiler, afektif belirtiler olmadan en az iki hafta boyunca mevcut olmalıdır. Bu nedenle şizoafektif bozukluğun, şizofreninin bir parçası mı, yoksa afektif spektrumun bir parçası mı olduğu ya da tamamen kendi başına bir hastalık mı olduğu hala tam açıklığa kavuşturulamamıştır.

Psikotik Depresyon: DSM IV'te (100) psikotik depresyon, tıbbi bir duruma veya madde kullanımına bağlı olmayan, sanrıların veya varsanıların eşlik ettiği majör depresif epizot olarak tanımlanmaktadır. DSM, eşlik eden psikotik bulguları duyguduruma uyumlu veya duyguduruma uyumsuz şeklinde belirtmiştir.

Her ne kadar birçok hasta belirgin depresif ve psikotik özellikleri birlikte gösterse de, bazen hastalarda depresyon veya psikotik belirtiler daha ön planda bulunabilir. Bazı depresif hastalar depresyonun ortaya çıkardığı ciddi psikomotor retardasyon ve katatoni nedeni ile psikotik belirtileri ifade etmekte zorluk yaşayabilirler (101). Bunun aksine bazı hastalarda da psikotik belirtiler o kadar yoğun yaşanabilir ki, duyguduruma ait belirtiler gizli kalabilir veya hastalar bunu açıkça göstermekte zorluk çekebilirler. Bu tür hastalar genellikle DSM IV kriterlerinin majör depresif epizot bölümünü karşılamadığı için yanlış bir tanı olarak şizofreni olarak değerlendirilebilirler (102). Psikotik depresyonlu hastaların şizofreniye göre daha kolay remisyona girdiği belirtilmiştir (103). Psikotik depresyonun psikotik olmayan depresyondan tamamen ayrı bir nozolojik antite olup olmadığı hala tartışma konusudur (103-106). Şizoafektif bozuklukta sanrılar veya varsanılar afektif belirtiler olmadan en az iki hafta süreyle bulunmalıdır. Bu tanımlama psikotik depresyon ile arasındaki ayırıcı tanıda yardımcıdır, çünkü psikotik depresyonda aynı anda her iki tip belirti birlikte bulunmalıdır. Bununla birlikte psikotik depresyonun kısa dönem sonuçları, depresif tip şizoafektif bozukluktan daha olumludur (107). Depresif tip şizoafektif bozukluğun uzun dönem sonuçları şizofreniye benzemektedir (103,105).

Eğer depresif belirtiler şizofreninin akut psikotik evresinde ortaya çıkıyorsa, antipsikotik monoterapiye genellikle cevap verirler (108). Bu aynı zamanda psikotik özellikli majör depresyondan ayırıcı tanısında yardımcı olur, çünkü

genellikle psikotik özellikli majör depresyonda antidepresan/antipsikotik kombinasyonu veya elektrokonvulsif tedavi gerekmektedir (108).

Akut Psikotik Belirtiler Bulunmadığı Zaman Ortaya Çıkan Depresyon

Prodromal bir belirti olarak depresyon: Depresif belirtiler genellikle şizofreninin ilk epizodunda, prepsikotik dönemde prodromal belirti olarak görülebilir. Hafner ve ark. (109) retrospektif olarak şizofreninin erken belirtilerini belirlemek amacı ile yarı yapılandırılmış bir görüşme formu geliştirdiler (IRAOS, Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia). Bu formu kullanarak, hastaların %81'inin hastalığın erken dönemlerinde depresif belirtilere sahip olduklarını göstermişlerdir (110,111). İlk depresif belirtiler ortalama olarak ilk hastaneye yatıştan 4.3 sene önce ortaya çıkmaktadır. Hastaların %42'si prepsikotik dönemde depresif belirtiler geliştirmiş, %18'inde psikotik ve depresif belirtiler birlikte başlamış, %21'inde ise depresif belirtiler ilk psikotik belirtilerden sonra ortaya çıkmışlardır.

Diğerleri de depresif özelliklerin psikotik rölapsların içeriğine ilişkin öneminden bahsetmişlerdir. Johnson (2), akut belirtilerin iyileşmesinden bir yıl sonra ortaya çıkan depresyonun, takip eden iki yıllık dönem içinde rölaps için belirgin bir riske işaret ettiğini bildirmiştir. Herz ve ark. (112), depresif belirtilerin tekrar hastaneye yatıştan hemen önce hastalar veya aileleri tarafından sıklıkla tespit edildiğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Mandel ve ark. (18) da yaptıkları iki yıllık prospektif bir çalışmada, depresyon gelişen şizofreni hastalarında rölaps oranının %64 olduğunu, depresyon gelişmeyen hastalarda ise bu oranın %19 olarak tespit edildiğini belirtmişlerdir. Diğer yandan Koreen ve ark. (5) da yapmış oldukları bir çalışmada ilk atak psikozları incelemişler ve rölapsların sadece %7'sinin depresif belirtileri takip ettiğini belirtmişlerdir.

Eğer bir hasta, hastalığının psikotik olmayan döneminde depresif belirtiler tarif ediyorsa, klinisyen, potansiyel psikososyal stresörleri de hesaba katmak zorundadır. Hastanın birkaç hafta yakından takip edilmesi, hastanın geçici depresif belirtiler mi yaşadığını, henüz başlamış psikotik bir dekompazsasyon mu, yoksa kronikleşmiş depresif bir bozukluk mu bulunduğunu ortaya çıkarır.

Postpsikotik Depresyon: Postpsikotik depresyon, daha önceleri psikotik epizodu takip eden, genellikle kısa süreli disforik bir durum olarak tarif edilirdi. DSM IV ile birlikte postpsikotik depresyon, psikotik bir epizottan herhangi bir süre sonra ortaya çıkan depresif durumları kapsamaktadır. Bu tanım,

umutsuzluk veya stresten kaynaklanan herhangi bir disforik durum ile birlikte, zaman zaman kronik demoralizasyon olarak da nitelendirdiğimiz daha kronik depresif durumları da içermektedir.

Postpsikotik depresyonun ICD 10 tanımına göre (113), son 12 ay içinde bir şizofreni hikayesi ile birlikte hastalığa ait bazı belirtilerin (varsanılar, düşünce bozukluğu veya tedaviye ya da depresyona bağlı olmayan negatif belirtiler) hala mevcut bulunması gerekmektedir. Bu tanımlama kısmen şizoafektif bozukluğun tanımlaması ile örtüşmektedir.

Geçici depresif reaksiyonlar: Siris ve ark. (89) postpsikotik depresyonun geçici bir durum olduğunu ve şizofreni hastalarının yaklaşık olarak yarısında mevcut bulunduğunu belirtmişlerdir. On iki ay süren bir çalışmada, takip edilen 105 hastanın %36'sında eşlik eden psikotik belirtilerde bir artış olmaksızın postpsikotik depresyon gelişmiştir (47). Schwartz ve Myers'ın (114) yaptığı eski bir araştırmada hastaların büyük bir kısmının üç haftalık süre içinde remisyona girdiği belirtilmiştir. Böyle durumların psikososyal sters faktörleri ile yakından ilişkili bulunduğu belirtilmiştir. Bu da, antipsikotik tedaviye psikososyal terapi eklenmesinin rölaps oranlarını oldukça düşürmesini açıklamaktadır (115). Bununla birlikte yukarıda tartışıldığı gibi, psikotik dönemde olmayan şizofreni hastasında depresif belirtiler ortaya çıktığı zaman, klinisyen yaklaşmakta olan bir rölapstan şüphelenmelidir. Belirgin disforiye ek olarak, anksiyete ve uykusuzluk gibi somatik belirtiler de bu durumda sıklıkla görülebilir.

Kronik demoralizasyon: Kronik demoralizasyon olarak adlandırılan depresif sendrom daha yavaş ve tedricen gelişir (116). Bu durum, yıkıcı ve zayıflatıcı özellikteki hastalığın ilerlemesiyle bağlantılı olabilir. Özellikle hastalıkları üzerindeki kontrollerini kaybettiklerini düşünen hastalar yüksek risk altındadırlar (117). Frank (118) ve Klein (119), yıllarca sürebilen bu ciddi bozukluk için kronik demoralizasyon terimini kullanmışlardır. Önemli prognostik özellikleri olan bu klinik kavram, diğer yazarlar tarafından da ilgilenmeye değer bulunmuştur (119-122). Depresyonun somatik özelliklerinin eşlik etmediği, kronik ve ısrarlı derin umutsuzluk ve varoluşsal stres yaşayan hastalarda kronik demoralizasyon düşünülmelidir. Yüksek intihar riski taşırlar. Hastaların demoralizasyon sendromu ile başa çıkmalarına yardımcı olabilecek başlıca destek, tamamlayıcı psikoterapidir (örneğin; eğitici aile terapileri, bilişsel davranışçı terapi) (123,124).

Negatif sendrom kompleksinin ayırıcı tanısı: Şizofreninin seyri sırasında görülen depresyonun ayırıcı tanısı daha da güçtür, çünkü şizofreninin bazı

belirtileri depresif belirtiler ile kesişir. Uyku bozuklukları, iştahsızlık, konsantrasyon bozuklukları, dikkat eksikliği ve anhedoni her iki grupta da görülebilen belirtilerdir (125,126). Her iki sendromun da klinik görünümünde düşünce içeriğinde fakirleşme, konuşmada azalma, duygulanımda küntlük, motor aktivitede azalma, apati, avolüsyon ve sosyal çekilme mevcut olabilir. Kederli duygulanım ve depresif bilişsel içerik negatif sendromla ilişkili değildir (127), böylece bu bulguların varlığında kesin ayrım yapılabilir (128-130). Sabahları erken uyanma, iştahsızlık ve uyku bozuklukları gibi somatik belirtiler, depresyon tanısını koymamızda yardımcı olabilir. Bunlara rağmen depresyon ve negatif sendromun bazı bileşenleri arasında kesin bir klinik ayrımın yapılması hala bir tartışma konusudur.

Kronik depresif durumların tedavisi: Geleneksel antipsikotiklerle tedavi edilmekte olan bir hastada depresyon ısrarcıysa, öncelikle mevcut antipsikotik tedaviye bir antidepresan eklenmelidir (108,131-133). Buna bir alternatif olarak da tedavinin ikinci kuşak bir antipsikotik ile değiştirilmesi düşünülebilir. Klinik uygulamada birinci tercihin uygulanması daha kolay bir yöntemmiş gibi görünse de, her iki yöntemin de uygun olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Dolayısıyla bu yaklaşımların sırası klinik beklenti ve tercihlere göre değişir. Hastalardaki rölaps fenomenolojisi genellikle benzer olduğundan (110), depresif belirtilerin görülmesi ikinci kuşak antipsikotiklere geçiş için bir endikasyon olarak düşünülebilir, çünkü geleneksel antipsikotiklere oranla daha güçlü antidepresan etkinlikleri mevcuttur (134).

Eğer yeni antipsikotikler ile tedavi edilmekte olan bir hastada depresyon süreklilik gösteriyorsa, tedaviye trisiklik antidepresan eklenmesi etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. Bu durumda SSRI'lerinin kullanımını da tavsiye edenler bulunmaktadır (135-138). Trisikliklerin potansiyel toksik etkilerini ve depresyonu bulunan hastaların yüksek intihar riskini düşünecek olursak, SSRI'lerini ilk tercih olarak kullanabiliriz (122,139). Bazı SSRI'lerinin klozapin ile kombinasyonu, klozapin plazma konsantrasyonunu toksik dozlara çıkarabileceği için dikkatli kullanılmalıdır (140). Duygudurum düzenleyicilerinin kullanımına ilişkin ilave araştırmaların yapılması gerekmektedir (141).

Lityum tedavisinin bipolar hastalardaki intiharı önleyici etkinliği bilinmektedir. Şizofreni hastalarında bu yönde bulgular seyrek olsa da (143,144) güçlendirme tedavisi olarak lityum kullanılabilir (142).

Bu tarz durumlarda klasik antipsikotiklerden ikinci kuşak antipsikotiklere geçiş düşünülebilir, çünkü özellikle klozapinin intihar riskini azalttığına dair bulgular

mevcuttur (145,146). Bunun yanında birçok hasta da psikososyal destek programlarından fayda görmektedir (147).

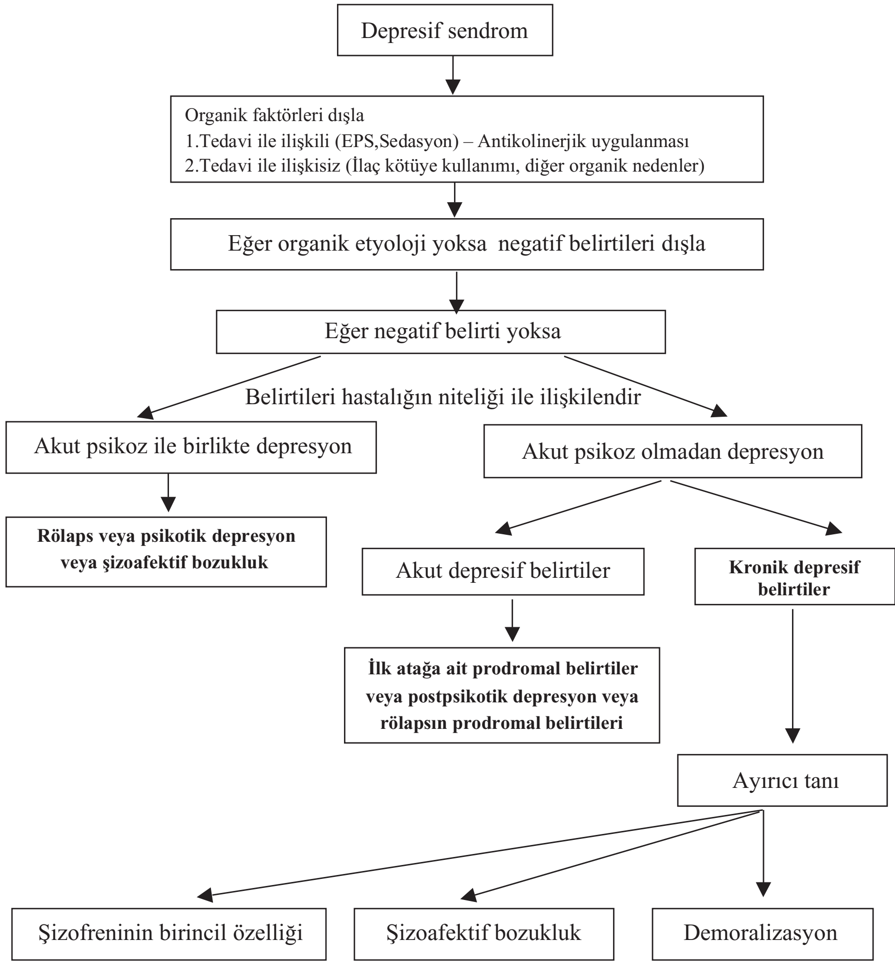
Şizofrenide Depresif Belirtileri Değerlendiren Derecelendirme Ölçekleri

Newcomer ve ark. (148) mevcut araçlardan Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) depresyon faktörü ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'ni (HAM-D) kullanarak, pozitif ve negatif belirtiler ile depresif belirtilerin gerçekçi ölçüm ve ayrımının yapılabildiği sonucuna vardılar.

Addington ve ark. (149) 1990 yılında yeni bir ölçek olan Şizofreni İçin Calgary Depresyon Ölçeği (CDS) isimli ölçeği geliştirdiler. Bu ölçek HAM-D ve Şimdiki Durum Muayenesi'nden seçilen maddeler temel alınarak hazırlandı. Takip eden araştırmalarda bu testin HAM-D ile karşılaştırmalı spesifite çalışmaları (150) yapıldı ve depresyon, negatif belirtiler ve ekstrapiramidal sendromun ayırıcı tanısında spesifik bir test olduğu belirtildi (151). Collins ve ark. (152) HAMD, PANSS-D, ve CDS'yi karşılaştıran bir çalışma yaptılar. Sonuçlar her üç testin de depresyon ölçümünün birbiri ile benzer olduğunu, ama CDS'nin şizofrenide depresyon ölçümünde en uygun test olduğunu ortaya çıkardı.

Sonuç

Şizofrenide depresyonun prevalans çalışmaları %7 ile %80 arasında değişmektedir. Şizofreni hastasında depresif belirtilerin eklenmesi çeşitli ek tanı ve tedavi yöntemlerinin kullanılmasını gerektirmektedir. Hastanın belirtilerini, hastalığın seyri ile ilişkilendirmek çok önemlidir. Şizofrenide görülen depresif durumların ayırıcı tanısının yapılması, seçilecek tedavi stratejisi açısından önem taşır. Klinisyenler öncelikle ikincil ve organik nedenleri dışlamalıdırlar. Birçok hasta, psikososyal destek programlarından fayda görmektedir. Farmakolojik tedavide de eklemeler veya değişiklikler yapılabilir. Fakat bu çok gerekmeyebilir, çünkü birçok kısa süreli depresif durumun kendiliğinden iyileşme eğilimi vardır. Kronik depresif durumlar ise ya antipsikotik tedaviye bir antidepresan eklenerek ya da ikinci kuşak antipsikotiklere geçilerek tedavi edilmelidir.



Şekil 1: Şizofrenide görülen depresif sendromların tanısal algoritması (34)

Kaynaklar

1. Hirsch SR, Jolley AG. Dysphoric syndrome in schizophrenia and its implications for relapse. Br J Psychiatry1989;155:46–50.
2. Johnson DAW. The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 1988;152:320–323.
3. Elk R, Dickman BJ, Teggin AF. Depression in schizophrenia: a study of prevalence and treatment. Br J Psychiatry 1986;149:228–229.
4. Wassink TH, Flaum M, Nopoulos P, Andreasen NC. Prevalence of depressive symptoms in the early course of schizophrenia. Am J Psychiatry 1999;156:315–316.
5. Koreen AR, Siris SG, Chokos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J. Depression in .rst-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 1993;150:1643–1648.
6. Lancon C, Auquier P, Reine G, Bernard D, Addington D. Relationships between depression and psychotic symptoms of schizophrenia during an acute episode and stable period. Schizophr Res 2001;47:135–140.
7. Martin RL, Cloninger RC, Guze SB, Clayton PJ. Frequency and di.erential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. J Clin Psychiatry 1985;46:9–13.
8. Johnson DAW. Depressions in schizophrenia: some observations on prevalence, etiology, and treatment. Acta Psychiatr Scand 1981;63:137–144.
9. Fenton WS. Depression, suicide and suicide prevention in schizophrenia. Suicide Life Threat Behav 2000;30:34–49.
10. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8–19.
11. Cranco R. Overview of affective disorders. In: Kaplan HI, Saddock BJ, eds. Comprehensive textbook of psychiatry IV. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985.
12. Bleuler E. Die Prognose der Dementia Praecox Schizophreniegruppe. Allgemeine Z Psychiatrie 1908;65: 436–464.
13. Kraepelin E. Psychiatrie 1896 5th edn Leipzig. Reprint. In: Cutting J, Shepherd M, eds. The clinical roots of psychiatry, London: Cambridge University Press, 1987.
14. Vaillant G. Prospective prediction of schizophrenic remission. Arch Gen Psychiatry 1964;11:509–518.
15. Hoedemaker FS. Postpsychotic episodes and postpsychotic depression in young adults. Am J Psychiatry 1970;127:606–610.
16. Taylor M, Abrams R. Manic-depressive illness and good-prognosis schizophrenia. Am J Psychiatry 1975;132: 741–745.
17. Emsley RA, Oosthuizen PP, Joubert AF, Roberts MC, Stein DJ. Depressive and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. J Clin Psychiatry 1999;60:747–751.
18. Mandel MR, Severe JB, Schooler NR. Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic treated schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1982;39:197–203.
19. Sands J, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. Schizophr Bull 1999;25:157–171.
20. Falloon I, Watt DC, Shepherd MA. A comparative controlled trial of pimozide and .uphenazine decanoate in the continuation therapy of schizophrenia. Psychol Med 1978;8:59 –70.

21. Johnson DAW. Depression in schizophrenia: some observations on prevalence, etiology, and treatment. Acta Psychiatr Scand 1981;63:137–144.
22. Addington D, Addington J. Attempted suicide and depression in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1992;85:288–291.
23. Himmelhoch JM, Fuchs CZ, May SJ, Symons BJ, Neil JF. When a schizoaffective diagnosis has meaning. J Nerv Ment Dis 1981;169:277–282.
24. Kohler C, Gur RC, Swanson CL, Petty R, Gur RE. Depression in schizophrenia. I. Association with neuropsychological de.cits. Biol Psychiatry 1998;43:165–172.
25. Holthausen EA, Wiersma D, Knegtering RH, Van Den Bosch RJ. Psychopathology and cognition in schizophrenia spectrum disorders: the role of depressive symptoms. Schizophr Res 1999;39:65–71.
26. Glazer W, Prusoff B, John K. Depression and social adjustment among chronic schizophrenic outpatients. J Nerv Ment Dis 1981;169:712–717.
27. Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow up study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999;249:45–49.
28. Hafner H, Loffler W, Maurer K, Hambrecht MAN, Der Heiden W. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1999;100:105–118.
29. Hafner HAN, Der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999;249:14–26.
30. Jin H, Zisook S, Palmer BW, Patterson TL, Heaton RK, Jeste DV. Association of depressive symptoms in schizophrenia: a study in older outpatients. J Clin Psychiatry 2001;62:797–803.
31. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 1999;60:10–15.
32. Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. Am J Psychiatry 1999;156:1751–1757.
33. Patkar AA, Alexander RC, Lundy A, Certa KM. Changing patterns of illicit substance abuse among schizophrenic patients: 1984–1996. Am J Addict 1999;8: 65–71.
34. Addington D, Addington J, Robinson G. Attributional style and depression in schizophrenia. Can J Psychiatry 1999;44:697–700.
35. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 1982;141:171–177.
36. Drake RE, Gates C, Whitaker A, Cotton PG. Suicide among schizophrenics. Compr Psychiatry 1985;26:90–100.
37. Black DW, Winokur G, Warrack G. Suicide in schizophrenia: the Iowa record linkage study. J Clin Psychiatry 1985;46:14–17.
38. Shah A, Ganesvaran T. Suicide among psychiatric in-patients with schizophrenia in an Australian mental hospital. Med Sci Law 1999;39:251–259.
39. Bottlender R, Strauss A, Möller HJ. Prevalence and background factors of depression in .rst admitted schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 2000;101: 153–160.
40. Gupta S, Black DW, Arndt S, Hubbard WC, Andreasen NC. Factors associated with suicide attempts among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv 1998;49:1353–1355.
41. Harkavy-Friedman JM, Restifo K, Malaspina D et al. Suicidal behavior in schizophrenia: characteristics of individuals who had and had not attempted suicide. Am J Psychiatry 1999;156:1276–1278.

42. Knights A, Hirsch SR. Revealed depression and drug treatment for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1981;38:806–811.
43. Moller HJ, Von Zerssen D. Depressive states occurring during the neuroleptic treatment of schizophrenia. Schizophrenia Bull 1982;8:109–117.
44. Baynes D, Mulholland C, Cooper SJ et al. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. Schizophr Res 2000;45:47–56.
45. Nakaya M, Ohmori K, Komahashi T, Suwa H. Depressive symptoms in acute schizophrenic inpatients. Schizophrenia Res 1997;25:131–139.
46. Zisook S, McAdams LA, Kuck J, et al. Depressive symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 1999;156:1736–1743.
47. Birchwood M, Iqbal Z, Chadwick P, Trower P. Cognitive approach to depression and suicidal thinking in psychosis. I. Ontogeny of postpsychotic depression. Br J Psychiatry 2000;177:516–521.
48. McGlashan TH, Carpenter WT. Postpsychotic depression in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1976;33:231–239.
49. Heinrich K. Zur Bedeutung des postremissiven Erschopfungssyndroms fur die Rehabilitation Schizophrener. Nervenarzt 1967;38:487–491.
50. Siris SG. Depression in schizophrenia. perspective in the era of ‘atypical’ antipsychotic agents. Am J Psychiatry 2000;157:1379–1389.
51. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Folgeson DL, Goldstein MJ, Talovic SA. Depressive symptoms in the early course of schizophrenia: relationship to familial psychiatric illness. Am J Psychiatry 1997;154:1551–1556.
52. Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, Stclair DM, Porteus DJ, Muir WJ. Schizophrenia and affective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes. Clinical and P300 .ndings in a family. Am J Hum Genet 2001;69:428–433.
53. Asherton P, Mant R, Williams N et al. Study of chromosome 4p markers and dopamine D5 receptor gene in schizophrenia and bipolar disorder. Mol Psychiatry 1998;3:310–320.
54. Hyman SE. The genetics of mental illness. Implications for practice. Bull World Health Organ 2000;78:455–463.
55. Zubin J, Spring B. Vulnerability. A new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol 1977;86:103–126.
56. Nuechterlein KH, Dawson MD. A heuristic vulnerability-stress model of schizophrenic episodes. Schiz Bull 1984;10:300–312.
57. Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. Biol Psychiatry 2000;47:210–220.
58. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon RH, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. Schizophr Res 2001;47:185–197.
59. Hogarty GE, Munetz MR. Pharmacogenic depression among outpatient schizophrenic patients: a failure to substantiate. J Clin Psychopharmacol 1984;4:17–24.
60. Hirsch SR, Jolley AG, Barnes TR et al. Dysphoric and depressive symptoms in chronic schizophrenia. Schizophr Res 1989;2:259–264.
61. Rifkin A, Quitkin F, Klein DF. Akinesia: a poorly recognized drug-induced extrapyramidal behavioral disorder. Arch Gen Psychiatry 1975;32:672–674.
62. Van Putten T, May PRA. Akinetic depression in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1978;35:1101–1107.

63. Miller CH, Fleischhacker WW. Neurologische Neuroleptika-Nebenwirkungen. Klinische Neuropsychiatrie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2000:449–478.
64. Drake RE, Ehrlich J. Suicide attempts associated with akathisia. Am J Psychiatry 1985;142:499–501.
65. Fleischhacker WW, Bergmann KJ, Perovich R et al. The Hillside akathisia scale: a new rating instrument for neuroleptic-induced akathisia. Psychopharmacol Bull 1989;25:222–226.
66. Kanba S, Yagi G, Oguchi E et al. Neuropharmacology of zotepine, an antimanic drug: a potent blocker of D2 and 5-HT2 receptors of human brain. Jpn J Psychiatr Neurol 1991;45:133–134.
67. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS et al. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine- 6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. J Pharmacol Exp Ther 1994;268:1403–1410.
68. Rowley HL, Kilpatrick IC, Needham PL et al. Elevation of extracellular cortical noradrenaline may contribute to the antidepressant activity of zotepine: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. Neuropharmacology 1998;37:937–944.
69. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW et al. Ziprasidone (CP-88.059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. J Pharmacol Exp Ther 1995;275:101–113.
70. Keck PE Jr, Buffenstein A, Ferguson J et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. Psychoparmacol-Berl 1998;140: 173–184.
71. Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2000;61:4–9.
72. Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind placebo and haloperidol controlled clinical trial with olanzapine. Am J Psychiatry 1997;154:466–474.
73. Peuskens J. Risperdone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Br J Psychiatry 1995;166:712–726.
74. Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. Am J Psychiatry 2001;158:2033–2037.
75. Sitharthan G, Hough MJ, Sitharthan T, Kavanagh DJ. The alcohol helplessness scale and its prediction of depression among problem drinkers. J Clin Psychol 2001;57:1445–1457.
76. Fowler IL, Carr VJ, Carter NT, Lewin TJ. Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. Schizophr Bull 1998;24:443–455.
77. Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C. Prevalence of substance misuse in .rst-episode psychosis. Br J Psychiatry 1999;174:150–153.
78. Safer DJ. Substance abuse by young adult chronic patients. Hosp Community Psychiatry 1987;38:511–514.
79. Schuckit A. Alcoholism and other psychiatric disorders. Hosp Community Psychiatry 1983;34:1022–1027.
80. Bartels SJ, Drake RE, Mchugo GJ. Alcohol abuse, depression and suicidal behavior in schizophrenia. Am J Psychiatry 1992;149:394–395.

81. Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. The prevalence of comorbid substance misuse and its in.uence on suicidal ideation among in-patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2000;101:452–456.
82. Hambrecht M, Haefner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. Biol Psychiatry 1996;40:1155–1163.
83. Barnes RF, Mason JC, Greer C et al. Medical illness in chronic psychiatric outpatients. Gen Hosp Psychiatry 1983;5:191–195.
84. FARMER S. Medical problems of chronic patients in a community support program. Hosp Community Psychiatry 1987;38:745–749.
85. Angelino AF, Treisman GJ. Major depression and demoralization in cancer patients: diagnostic and treatment considerations. Support Cancer 2001;9:344–349.
86. Rozzini R, Sabatini T, Frisoni GB, Trabucchi M. Depression and major outcomes in older patients with heart failure. Arch Intern Med 2002;162:362–364.
87. Planansky K, Johnston R. Depressive syndrome in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1987;57:207–218.
88. Straine F, Heger R, Klickpera C. The time structure of depressive mood in schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 1982;65:66–73.
89. Siris SG, Rifkin A, Reardon GT, Doddi SR, Strahan A, Hall KS. Stability of the postpsychotic depression syndrome. J Clin Psychiatry 1986;47:86–88.
90. Kramer MS, Vogel WH, Dijohnson C. Antidepressants in depressed schizophrenic inpatients. Arch Gen Psychiatry 1989;46:922–928.
91. Silver H, Jahjah N, Kushnir M. Psychotic symptoms in schizophrenics during chronic fluvoxamine treatment. A report of two cases. Schizophr Res 1995;16:77–79.
92. Kasanin J. The acute schizoaffective psychosis. Am J Psychiatry 1933;90:97–126.
93. Pope Jr HG, Lipinski JF, Cohen BM, Axelrodt DT. 'Schizoaffective disorder' an invalid diagnosis? A comparison of schizoaffective disorder, schizophrenia, and affective disorder. Am J Psychiatry 1980;137:921–927.
94. Welner A, Croughan JL, Robins E. The group of schizoaffective and related psychosis-critique, record, Hausmann and Fleischhacker follow up and family studies: a persistent enigma. Arch Gen Psychiatry 1974;34:628–631.
95. Abrams R, Taylor MA. Mania and schizoaffective disorder, manic type: a comparison. Am J Psychiatry 1976;133:1445–1447.
96. Tsuang MT, Dempsey GM. Long-term out come of major psychosis II. Schizoaffective disorder compared with schizophrenia, affective disorders and a surgical control group. Arch Gen Psychiatry 1979;36:1302–1304.
97. Rosenthal NE, Rosenthal LN, Stallone F, Dunner DL, Fieve RR. Toward the validation of RDC schizoa .ective disorder. Arch Gen Psychiatry 1980;37:804–810.
98. Brockington IF, Wainwright S, Kendell RE. Manic patients with schizophrenic or paranoid symptoms. Psychol Med 1980;10:73–83.
99. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria. rationale and reliability. Arch Gen Psychiatry 1978;35:773–782.
100. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994: 711–712.
101. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Hickie I et al. Psychotic depression: a review and clinical experience. Aust NZ J Psychiatry 1991;25:169–180.
102. Rothschild AJ. Management of psychotic, treatmentresistant depression. Psychiatr Clin North Am 1996;19: 237–252.

103. Tsuang D, Coryell WC. An 8-year follow-up of patients with DSM-III-R psychotic depression, schizoaffective disorder and schizophrenia. Am J Psychiatry 1993;150:1182–1188.
104. Jeste DV, Heaton SC, Paulsen JS, Ercoli L, Harris J, Heaton RK. Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia. Am J Psychiatry 1997;4:490–496.
105. Maj M, Starace F, Pirozzi R. A family study of DSMIII-R schizoaffective disorder, depressive type, compared with schizophrenia and psychotic and nonpsychotic major depression. Am J Psychiatry 1991;5:612–616.
106. Schatzberg AF, Rothschild AJ. Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV. Am J Psychiatry 1992;149:733–745.
107. Coryell W, Keller M, Lavori P et al. Affective syndromes, psychotic features and prognoses. I. Depression. Arch Gen Psychiatry 1990;47:651–657.
108. Hausmann A, Fleischhacker WW. Depression in patients with schizophrenia: prevalence and diagnostic and treatment considerations. CNS-Drugs 2000;14:289–299.
109. Hafner H, Riecher-Rossler A, Hambrecht M et al. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. Schizophr Res 1992;6:209–223.
110. Bustamante S, Maurer K, Loffler W, Hafner H. Depression im Fruhverlauf der Schizophrenie. Fortschr Neurol Psychiat 1994;62:317–329.
111. Hafner H, Maurer K, Loffler W et al. The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1998;33:380–386.
112. Herz M. Prodromal symptoms and prevention of relapse in schizophrenia. J Clin Psychiatry 1985;46:22–25.
113. World Health Organization. The tenth revision of the international classi.cation of diseases and related health problems (ICD-10). Geneva: WHO, 1992.
114. Schwartz CC, Myers JK. Life events and schizophrenia I and II. Arch Gen Psychiatry 1977;34:1238–1245.
115. Hogarty GE, Ulrich RF. The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment. J Psychiatr Res 1998;32:243–250.
116. Bartels SJ, Drake RE. Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive di.erential diagnosis. Compr Psychiatry 1988;29:467–483.
117. Birchwood M, Mason R, Macmillan F, Healy J. Depression, demoralization and control over psychotic illness: a comparison of depressed and non-depressed patients with chronic psychosis. Psychol Med 1993;23:387–395.
118. Frank JD. Persuasion and healing. Baltimore: John Hopkins University Press, 1973.
119. Klein DF. Endomorphic depression: a conceptual and terminological revision. Arch Gen Psychiatry 1974;31:447–454.
120. Defigueiredo JM. Depression and demoralization: phenomenologic di.erences and research perspectives. Compr Psychiatry 1993;34:308–311.
121. Moore O, Cassidy E, Carr A, O'Callaghan E. Unawareness of illness and its relationship with depression and self-deception in schizophrenia. Eur Psychiatry 1999;14:264–269.
122. Kissane DW, Clarke DM, Street AF. Demoralization syndrome-a relevant psychiatric diagnosis for palliative care. J Palliat Care 2001;17:12–21.
123. Bustillo J, Lauriello J, Horan W, Keith S. The psychosociological treatment of schizophrenia: an update. Am J Psychiatry 2001;2:163–175.

124. Turkington D, Kingdon D. Cognitive-behavioural techniques for general psychiatrists in the management of patients with psychoses. Br J Psychiatry 2000;177: 101–106.
125. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? Br Med J 1980;280:66–68.
126. Romney DM, Candido CL. Anhedonia in depression and schizophrenia: a reexamination. J Nerv Ment Dis 2001;189:735–740.
127. Kibel DA, Laffont I, Liddle PF. The composition of the negative syndrome of chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 1993;162:744–750.
128. Barnes TRE, Curson DA, Liddle PF, Patel M. The nature and prevalence of depression in chronic schizophrenic in-patients. Br J Psychiat 1989;154:486–491.
129. Kuck J, Zisook S, Moranville JT, Heaton RK, Braff DL. Negative symptomatology in schizophrenic outpatients. J Nerv Ment Dis 1992;180:510–515.
130. Muller MJ, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Depressive factors and their relationships with other symptom domains in schizophrenia, schizoaffective disorder and psychotic depression. Schizophr Bull 2001;27: 19–28.
131. Siris SG. Depression and schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. Schizophrenia. UK: Blackwell Science Ltd., 1995.
132. Siris SG, Van Kammen DP, Docherty JP. Use of antidepressant drugs in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1978;35:1368–1377.
133. Levinson DF, Umapathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. Am J Psychiatry 1999;156:1138–1148.
134. Fleischhacker WW. Drug treatment of patients with schizophrenia. In: Henn FA, Helmchen H, Lauter H, Sartorius N, eds. Contemporary psychiatry, Vol. 3. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2001:139–158.
135. Goff DC, Brotmann AW, Waltes M, Mccormick S. Trial of .uoxetine added to neuroleptics for treatment resistant schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1990;147:492–494.
136. Evins AE, Goff DC. Adjunctive antidepressant drug therapies in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. Drug Ther 1996;6:130–147.
137. Kasckow JW, Mohamed S, Thallasinos A, Carroll B, Zisook S, Jeste DV. Citalopram augmentation of antipsychotic treatment in older schizophrenia patients. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16:1163–1167.
138. Rosenberg PB, Rosse RB, Schwartz BL, Deutsch SI. Nefazodone in the adjunctive therapy of schizophrenia. An open-label exploratory study. Clin Neuropharmacol 2000;23:222–225.
139. Siris SG. Suicide and schizophrenia. J Psychopharmacol 2001;15:127–135.
140. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Flood JG. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonine reuptake inhibitors. Am J Psychiatry 1996;153:820–822.
141. Escamilla MA. Diagnosis and treatment of mood disorders that co-occur with schizophrenia. Psychiatr Serv 2001;52:911–919.
142. Tondo L, Ghiani C, Albert M. Pharmacological interventions in suicide prevention. J Clin Psychiatry 2001;62:51–55.
143. Lerner Y, Mintzer Y, Schestatzky M. Lithium combined with haloperidol in schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1988;153:359–362.

144. Collins PJ, Larkin EP, Shubsachs AP. Lithium carbonate in chronic schizophrenia – a brief trial of lithium carbonate added to neuroleptics for treatment of resistant schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 1991;84: 150–154.
145. Meltzer HY. Clozapine and suicide. Am J Psychiatry 2002;159:323–324.
146. Meltzer HY. Treatment of suicidality in schizophrenia. Ann N Y Acad Sci 2001;932:44–58.
147. Fenton WS, Schooler NR. Evidence-based psychosocial treatment for schizophrenia. Schizophr Bull 2000; 26:1–3.
148. Newcomer JW, Faustman WO, Yeh W, Csernansky JG. Distinguishing depression and negative symptoms in unmedicated patients with schizophrenia. Psychiatry Res 1990;31:243–250.
149. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. Schizophr Res 1990;3:247–251.
150. Addington D, Addington J, Atkinson M. A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. Schizophr Res 1996;19:205–212.
151. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Speci.city of the Calgary Scale for schizophrenics. Schizophr Res 1994;11:239–244.
152. Collins AA, Remington G, Coulter K, Birkett K. Depression in schizophrenia: a comparison of three measures. Schizophr Res 1996;20:205–209.

Bölüm 45

ŞİZOFRENİDE DEPRESYON

Doç. Dr. Özcan UZUN

Şizofrenide ortaya çıkan depresif belirtilerle ilgili ilk tanımlamalar 1911 yılında Bleuler tarafından yapılmıştır. Bleuler, şizofrenide depresif belirti sıklığının yüksek olduğunu belirtmiş ve iki tip depresyon tanımlamıştır. Birincisi, genellikle postpsikotik veya prodromal evresinde hastalığın farkındalığına reaksiyon ortaya çıkan depresyondur. İkincisi, şizofrenik sürecin kendisinden köken alan şizofrenik melankolidir. Bu, sürecin bir parçasıdır ve ayrıca akut faz sırasında görülebilir. 1920'de Mayer-Gross da şizofrenide depresyonun akut psikozun bir komplikasyonu olarak ortaya çıktığını bildirmiştir.

Şizofrenide depresif belirtilerin ortaya çıkış sıklığı ile ilgili değişik bilgiler vardır. Araştırmalarda depresyon görülme sıklığının %7 ile %70 arasında olduğu bildirilmektedir. Ortalamanın %25 olduğu düşünülmektedir (1,2). Bir başka çalışmada şizofrenik hastalar arasında depresyonun yaşam boyu prevelansı % 64 olarak bildirilmiştir (3). İnsidansla ilgili bilgiler arasında büyük farklılıklar olmasının en önemli nedeni şizofrenide sekonder depresyon tanısı ile ilgili standart kriterlerin henüz belirlenmemiş olmasıdır.

Etyoloji

Depresyon ve şizofreni etiyolojik, klinik ve fizyopatolojik olarak farklı antitelerdir. Birbirinden tamamen ayrı iki klinik tablonun birlikte bulunuyor olmaları şu soruları gündeme getirmiştir: Depresif belirtiler şizofrenik tablo içerisinde hastalığa tepki olarak ortaya çıkan bir reaksiyon mudur? Yoksa, şizofrenik sürecin bir parçası mıdır? Şizofreni multifaktöriyel etyopatogenezin rol oynadığı hetorojen bir tablodur. Keza depresyonun da etyopatogenezi tam aydınlatılmış değildir. Depresyon zaman zaman primer affektif bozukluklarda olduğu gibi tek başına bir klinik antite olarak karşımıza çıkabilir. Bazen de diğer tıbbi durumların seyri sırasında ona eşlik eden tablolar şeklinde görülebilir. Bu nedenle depresif belirtiler şizofreni ya da psikotik spektrum içindeki klinik tablolara nonspesifik bir görünüm içinde eşlik ediyor olabilir. Bu açıdan bakıldığında şizofrenik sürecin seyri sırasında depresif yakınmaların ortaya çıkması sürpriz olarak kabul edilmemektedir.

Şizofrenide depresif belirtilerin ortaya çıkışı ile ilgili değişik görüşler ortaya atılmıştır. Bu tartışmalar bugün de hala devam etmektedir. Önceleri depresif

belirtilerin şizofrenide yalnızca psikotik bulguların yatıştığı dönemde görüldüğü düşünülmüş bu nedenle **postpsikotik depresyon** olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Shanfield ve arkadaşları depresif belirtilerin yalnızca postpsikotik döneme özgü olmadığına, akut dönemde de bulunduğuna, ancak farkedilmesiyle ilgili sorunlar olduğuna dikkat çekmiştir (4). Farklı çalışmalarda bu durum irdelenmiş ve Shanfield ve arkadaşlarının görüşlerine destek verilmiştir (5,6). Psikotik belirtilerin belirgin olduğu akut atak sırasında depresif belirtilerin en yüksek düzeyinde olduğu, fakat psikotik belirtiler tarafından örtülmesi nedeniyle çaba gösterilmedikçe farkedilemediği iddia edilmiştir (6). Bu olgularda psikotik belirtilerin azalması ile depresif belirtiler tanınabilir duruma geldiğinden, Knight ve Hirsch bu durumu **"revealed" (açığa çıkan) depresyon** olarak tanımlamıştır (7). Akut dönemdeki depresif belirtilerin şizofreninin içsel bir parçası olduğu kabul edilemektedir. Bazı yazarlar depresif belirtilerin çoğu zaman relaps habercileri olduğunu ve hasta yakınları tarafından da bu durumun farkedilerek yardım aramaya başladıklarını bildirmişlerdir (8).

Şizofrenide görülen depresif belirtilerin kullanılan farmakolojik tedavilerle ilişkili olduğunu belirten görüşler de vardır. Şizofrenik hastalarda görülen depresif belirtilerden, en azından bir kısmından, nöroleptiklerin yan etkilerinin sorumlu olduğu düşünülerek **farmakojenik depresyon** terimi önerilmiştir (9). Buna karşın şizofrenideki depresif belirtilerin nöroleptiklerin etkisiyle ortaya çıktığı görüşünün doğru olmadığını destekleyen fikirler de söz konusudur. Bu görüşü savunan yazarlar, şizofrenide nöroleptik tedavi ile psikotik belirtilerle birlikte depresif belirtilerin şiddetinde de yatışma olmasının kendi görüşlerinin en önemli dayanağı olduğunu savunmuştur. Ayrıca, nöroleptik kullanmayan hastalarda da depresif belirtilerin en az nöroleptik kullananlardaki kadar olduğu gösterilmiştir (10). Aynı şekilde çeşitli çalışmalarda şizofrenik hastalardaki depresif belirtilerin nöroleptik dozu, uygulama yolları, plazma ve BOS düzeyi ile ilişkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (11). Bunun dışında psikotik özellikli majör depresyonlarda ve ajite depresyonlarda antipsikotik etkili ilaçların olumlu etkilerinin bulunduğu bilinmektedir (12). Tüm bu gözlemler şizofrenide görülen depresif belirtilerin nöroleptik kullanımı sonucunda ortaya çıkabileceği düşüncesine karşıt kanıtlardır.

Aile ve biyolojik çalışmalar:

Affektif hastalıklarda aile öyküsünün bulunuyor olması şizofrenideki sekonder depresyonda da böyle bir ilişkinin bulunabileceğini düşündürmüştür. Bir çalışmada, depresyonun eşlik ettiği şizofreni hastalarının yakınlarında affektif hastalık öyküsünün daha yüksek olduğu belirlenmiştir (13). Ancak, diğer çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir (14).

Şizofrenide görülen depresif belirtilerin nörobiyolojik açıdan affektif hastalıklardan farklı olabileceğine ilişkin gözlemler araştırmalarla doğrulanmaya çalışılmıştır. Bu konudaki araştırmalar dekzametazon supresyon testi (DST), tirotropin releasing hormon (TRH) ve trombosit monoamin oksidaz (MAO) aktivitesi üzerinde odaklanmıştır.

Bilindiği gibi, DST ve TRH hipotalamo-hipofizer eksen fonksiyonları, trombosit MAO aktivitesi ise amin metabolizması ile ilgili bilgiler vermektedir. Majör depresif hastalarda DST'de nonspresyon oranının yüksek olduğu bilinmektedir. Şizofrenik hastalarda DST nonsupresyonunun depresif belirtilerle ilişkili olduğunu bildiren yayınlar olmasına karşın bu bulgu, diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır (14,15). Ayrıca, majör depresif hastaların yüksek trombosit MAO aktivitesi gösterme eğiliminde oldukları, genel olarak şizofreni hastalarında ise trombosit MAO aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (16). Depresif belirtiler bulunan şizofreni hastalarında yüksek düzeylerde trombosit MAO aktivitesinin bulunmuş olmasının ayırıcı tanı açısından önemli bir bulgu olabileceğinden söz edilmiş, ancak konu netleşmemiştir. Sekonder depresyonu olan hastalarda araştırılmış ikinci parametre TRH incelemeleridir. Depresyonu bulunan hastalarda TRH'da küntleşmeler saptandığı bildirilmiştir (17). Bu bilgiler şizofrenide görülen depresyonların primer affektif hastalıklardan biyolojik olarak farklı olduğu düşüncesini destekler niteliktedir.

Dinamik değerlendirme:

Şizofrenide görülen depresif belirtilerin dinamik açıdan değerlendirilmesinin esasını Klein'in (1927) tanımladığı paranoid-şizoid ve depresif gelişim dönemleri oluşturmaktadır. Klein'in görüşlerini temel alan Kernberg (1978) insan yaşamının ilk yılının birinci yarısında paranoid şizoid dönemin, ikinci yarısında ise depresif pozisyonun temel karakteristik dönemler olduğuna ve bunların yaşam süresince değişebildiğine dikkat çekmiştir. Kişinin kendisine yönelik aşırı persekütör korkularının paranoid-şizoid pozisyonları yarattığını ve bu dönemde fiksasyona neden olduğunu bildirmiştir. Bu döneme fiksasyonun şizofreni ve paranoid psikozun gelişmesinde alt yapıyı oluşturduğuna değinmiştir. Kernberg'e göre persekütör korkular aşırı değilse, daha ileri gelişimsel faz olan bir sonraki gelişim dönemine ilerlediği, bunun da depresif pozisyon olduğudur. Zigler ve Glick (1984) konuyla ilgili olarak, alevli psikotik dönemde aslında var olan depresif belirtilerin projeksiyon savunma mekanizması nedeni ile gösterilemediğini vurgulayarak, şizofrenik belirtilerin iyileşmesi ile birlikte depresif belirtilerin ortaya çıkmasının bu savunmanın gücünün azalması ya da ortadan kalkması anlamına geldiğini belirtmişlerdir.

Yazarlar, bu psikopatolojik durumların şizofreninin gidişi sırasında sık sık ortaya çıktığını bildirmiştir.

Tanı ve klinik özellikler

Psikotik bozukluğun gidişi esnasında görülen depresif belirtilerin ortaya çıkış zamanı ve seyri ile ilgili görüşler şu şekilde özetlenebilir (19):

a. Depresif belirtiler psikotik sürecin bir parçasıdır. Bu görüşü savunan yazarlara göre, psikotik belirtilerin klinik tabloya tamamen hakim olduğu akut faz dönemde bile depresif semptomatoloji mevcuttur. Ancak psikotik bulgular tarafından depresif belirtiler gölgelenmektedir.

b. Depresif belirtiler psikotik belirtiler yatışmaya başlarken ortaya çıkmaktadır.

c. Depresif belirtiler psikotik belirtiler kaybolduktan sonra ortaya çıkmaktadır (erken post-psikotik depresyon).

d. Depresif belirtiler psikotik belirtiler kaybolduktan belli bir süre sonra ortaya çıkmaktadır (geç post-psikotik depresyon).

Akut alevlenme döneminde depresif belirtilerin sık olduğuna dikkat çeken yazarlar aynı zamanda tanınabilmesinin zor olduğunu vurgulamıştır. Akut dönem sırasında ortaya çıkan depresif belirtilerin tanınabilmesi için psikotik belirtilerden ayırt edilmesi gerekmektedir. İştah azalması, uyku bozukluğu, enerji ve libido azlığı, konsantrasyon bozukluğu gibi depresyona özgü gibi gözüken belirtiler, şizofrenik hastalarda da görülebilmektedir. Bu nedenle depresyon tanısını yalnızca bu vejetatif belirtilere dayanarak koymak mümkün görülmemektedir. Depresyonun umutsuzluk, karamsarlık, değersizlik, çaresizlik hissi ve intihar fikirleri gibi belirtilerinin akut dönemde sorgulanması depresif belirtilerin varlığını, dolayısıyla tanınmasını kolaylaştırabileceği bildirilmiştir (19). Bazı depresif belirtiler ilk atak psikoz hastalarında yeterli olarak araştırılmamıştır. Özellikle umutsuzluk şizofreni hastalarında erken dönemlerde bulunmaktadır. Depresif belirtiler emosyonel küntlüğün tersine adaptif bir kapasitenin göstergesi iken, umutsuzluk demoralizasyonla ilişkilidir. Bu nedenle hastalığa ve geleceğe karşı negatif bir tutuma yol açabileceği üzerinde durmuştur. Ayrıca, bu durumun hastalığın seyrini, tedaviye uyumu ve yanıtı etkileyebileceğine dikkat çekilmiştir (20).

Şizofreni hastaları arasında depresif belirtilerin varlığına uzun zamandan beri işaret edilmesine karşın, sınıflandırma sistemleri kapsamına ilk olarak ICD-10'da "Postşizofrenik Depresyon" olarak girmiştir. ICD-10'da Postşizofrenik depresyon şizofrenik hastalığın alevlenme dönemini izleyen depresif dönem olarak tanımlanmaktadır. Postşizofrenik depresyon pozitif belirtilerin yatıştığı, negatif belirtilerin bir bölümünün sürdüğü, majör depresyon tanı ölçütlerini

karşılayan bulguların bulunduğu bir klinik antite tanımlanmaktadır. Ayrıca bu dönemde intihar davranışının yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Bu depresif dönemin hastalığın bir parçası mı, yoksa hastalığa karşı geliştirilen bir tepki mi olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

İlk kez sınıflandırma sistemleri içinde yer alması nedeni ile Postşizofrenik depresyon tanı ölçütlerinin belirtilmesinde yarar görülmüştür.

Postşizofrenik depresyon tanı ölçütleri (ICD-10):
a. Hasta geçen on iki ay içinde şizofreni tanısı için gerekli ölçütlere uyan bir hastalık geçirmiştir.
b. Bazı şizofrenik belirtiler sürmektedir.
c. Belirgin ve rahatsız edici depresif belirtiler en az iki haftadır vardır; bu belirtiler depresif nöbet ölçütlerine uyar.

DSM-IV'te şizofrenide görülen sekonder depresyonla ilgili bir tanı kodu bulunmamaktadır. Ancak rezidüel dönemdeki hastalarda depresif dönemi tanımlamak için "Başka Türlü Adlandırılamayan Depresif Bozukluk" tanısının konulması önerilmektedir.

Klinik görünüm açısından şizofreniklerdeki sekonder depresif belirtilerin majör depresif bozukluklardan bazı yönleriyle farklılıklar gösterdiği belirtilmektedir. Majör depresif belirtilerle aradaki farkın kalitatif bir fark olduğu, şizofrenik hastalarda görülen depresyonun majör depresyon ya da distiminin bir formu olmaktan çok şizofrenik sendromun farklı bir görüntüsü olduğu düşünülmektedir (19). Bazı çalışmalarda depresif şizofrenik hastaların klasik majör depresyon belirtilerini göstermekten çok depresyonun bilişsel belirtilerini gösterdikleri bildirilmiştir (21). Bu çalışmalarda insomnia ve retardasyon gibi belirtilerin depresif şizofrenik hastalara özgün olmadığı, depresif olmayan şizofrenik hastalarda da aynı sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir. Ancak, majör depresif sendromun umutsuzluk, çaresizlik, değersizlik, intihar düşüncesi, suçluluk ve anksiyete gibi kognitif bileşenleri depresif ve depresif olamayan şizofrenikler arasında anlamlı bir şekilde değişmektedir. Drake, Cotton'un çalışmalarında depresif şizofrenik hastalarda majör depresif sendromun klasik belirtilerinden ziyade yukarıda belirtilen kognitif özellikler taşıdığı gösterilmiştir (22). Yazarlar bu farklılığı temel alarak şizofrenide görülen ikincil depresyonun majör depresyon veya distimik bozukluğun hafif bir formu olmadığı, ayrı bir klinik antite olduğu ve olasılıkla şizofrenik sendromun bir parçası olduğu tarzında yorumlamıştır (19).

Sekonder depresyon ve şizofreninin pozitif belirtileri:
Şizofreninin pozitif belirtileri ile depresif belirtiler arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmalarda depresif belirtilerin şiddetinin akut atak sırasında en yüksek düzeyinde olduğu ve akut atak sırasındaki hastalarda depresif belirtilerin oldukça sık görüldüğü belirtilmiştir (23). Pozitif belirtilerin akut atak sırasında belirgin olduğu görüşünden hareket eden çalışmacılar pozitif şizofrenik belirtilerin depresif belirtilerle birlikte bulunuyor olmasının beklenilen bir durum olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca, yüksek depresyon skorları gösteren hastalarda pozitif belirtilerin özellikle sanrılar, varsanılar ve kavramsal dezorganizasyonun belirgin olduğunu bildirmiştir. Dollfus ve arkadaşları ise akut atak sırasında pozitif belirtilerle depresif belirtiler arasındaki ilişkinin negatif bir ilişki olduğunu, akut ataklarda yüksek pozitif belirti skorları gösteren hastalarda depresyon skorlarının düşük olduğunu bildirmiştir. Bu duruma neden olarak akut atak sırasında depresif belirtilerin fark edilmesindeki güçlüğü göstermiştir (24).

Sekonder depresyon ve şizofreninin negatif belirtileri:
Negatif belirtilerin belirgin olduğu şizofrenik hastaların premorbid öykü, klinik gidiş ve yapısal anormallikler ve nöroleptiklere yanıt açısından diğerlerinden farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Şizofrenideki negatif belirtilerle depresif belirtilerin ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmış ve değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda bu iki klinik durumun birbiri ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (25). Bazı çalışmalarda ise depresif belirtilerin negatif belirtilerle güçlü bir ilişki içinde bulunduğu bildirilmiştir (26). Negatif belirtili şizofrenik hastalarda depresyon riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (27). Negatif belirtilerle depresyon arasındaki ilişkinin bazı parametrelerde daha belirgin olduğunu bildiren yayınlar da vardır. Bir çalışmada iş ve aktivitelerde azalma, motor retardasyon, libido azalması gibi negatif belirtilerin depresyonun vejetatif belirtileri ile ilişkili olduğu, ancak depresyonun bilişsel belirtileri ile böyle bir ilişkinin bulunmadığını bildirmiştir (28). Whiteford ve arkadaşları, avolüsyon-apati ve anhedoni-asosyallik gibi negatif belirtilerle depresif belirtilerin ilişki içinde bulunduğunu, diğer negatif belirtilerle böyle bir ilişkinin bulunmadığını saptamıştır (29). Yazarlar depresif ve negatif belirtiler arasında belirgin ilişki bulunmasını bu iki sendromun örtüşmesi olarak yorumlamıştır. Depresif belirtilerin negatif belirtilerden ayrılmasında çeşitli güçlükler yaşandığı bilinmektedir. Bu iki klinik durumun birbirinden ayrılması için depresyonun keder, hüzün, suçluluk, umutsuzluk, kendinden utanma ve kendine güvenin azalması gibi belirtilerinin referans olarak alınmasının daha doğru sonuçlar vereceği bildirilmektedir (1,19).

Şizofrenide depresyon ve intihar ilişkisi:
Şizofrenik hastaların %15-20'si tamamlanmış intiharla sonuçlanmaktadır. Şizofreniklerde intihar girişiminin %50 civarında olduğu bildirilmiştir (30). Şizofrenik hastalarda ihtihar girişiminin daha çok depresif belirtilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Şizofrenik intiharların %26-100 oranında depresif nitelikte olduğu ve şizofrenlerde intihar girişiminde bulunanlarla bulunmayanlar arasındaki belirgin farklılığın depresif belirtilerin varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (31). Farklı çalışmalarda umutsuzluk ve şizofreni ciddiyetinin en önemli risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir (20,30). Ayrıca madde kullanımı, yalnız yaşama, daha önceki alevlenmeler, hastaneye yatışların ve relapsların fazla olması ve önceki intihar girişimlerinin bulunmasının şizofrenik hastalarda intihar davranışı için risk faktörleri olduğu kabul edilmektedir (22,32).

İntihar girişiminde bulunan şizofrenik hastalarda daha önce geçirilmiş depresif atakların olduğu ve son psikotik atak sırasında da daha fazla depresif belirti gösterdikleri belirtilmiştir (33). İntihar fikirleri ile pozitif ve negatif şizofrenik belirtiler arasında bazı ilişkiler bildirilmiştir. Addington ve Addington akut dönemdeki intihar fikirlerinin daha çok negatif belirtilerle, remisyondaki intihar fikirlerinin ise sanrılar ve varsanılar ile ilişkili olduğunu, tedaviye yanıt vermeyen ve remisyonda psikotik belirtileri devam eden hastalarda intihar girişimlerinin daha fazla görüldüğünü bildirmiştir (34). Taiminen ve Kujari intihar girişiminde bulunan şizofrenik hastaların daha az pozitif belirti gösterdiklerini belirtmiştir (35). Şizofrenide intiharlarda nöreleptik kullanımının da etken olabileceği belirtilmiş olmakla birlikte diğer çalışmalar tarafından doğrulanmamıştır. Affektif hastalıklarda daha çok suçluluk ve değersizlik gibi bilişsel bozukluklar intihar girişimleri ile birlikte olmasına karşılık şizofrenik hastalarda çeşitli fonksiyonel bozulmalar, sosyal yetersizlikler ve iyileşme umudunun kaybolmasının hastaları intihara yönelttiği düşünülmektedir.

Ayırıcı tanı
Şizofrenide sekonder depresyonların karışabileceği bir durum ***şizoaffektif bozukluk*** ve ***psikotik özellikli majör depresyon***dur. Şizoaffektif bozukluk, tanımlanmasından bu yana hala tartışılmakta olan bir tanıdır. Bazı yazarlar bu hastaların aslında bipolar bozukluklar içinde sınıflandırılması gereken bir tanı olarak düşünmektedirler (36). Aile öyküsü, fenomenolojik çalışmalar ve tedavi sonuçlarının kullanılması ile bu hastaların bipolar affektif bozukluktan farklılık göstermediğini belirtmiştir. Bunun aksine bu hastalık grubunun şizofreni spektrumu içinde değerlendirilmesinin daha uygun olacağını bildiren yazarlar da vardır (3). Şizofreni tanısı ile izlenmekte olan hastalara depresif belirtilerin

eklenmesi zaman zaman bu hastaların tanılarının şizoaffekif bozukluk olarak değiştirilmesini gündeme getirmektedir. Ancak, bunun her zaman geçerliliği yoktur. DSM (IV)'te şizoaffektif bozukluğun ayırıcı tanı açısından önemli olabilecek bir özelliğinden bahsedilmektedir. Sanrılar ve varsanılar gibi psikotik belirtilerin, affektif belirtiler düzeldikten sonra en az iki hafta kadar daha devam etmiş olması gerekmektedir. Bu durum şizofrenide görülen sekonder depresyonların seyri ile çelişmektedir. Sekonder olarak ortaya çıkan depresyonlar büyük oranda şizofrenik belirtilerin düzelmesinden sonra da devam etmektedir. Şizofrenide görülen sekonder depresyon durumlarının şizoaffektif bozukluktan ayrılmasını gerektiren başka bir özellik de prognozla ilgilidir. Şizoaffektif bozukluğun şizofreniye göre daha olumlu bir prognoz göstermesine karşın, sekonder depresyonlar şizofreninin prognozunda kötüleşmeye neden olmaktadır (1). Sekonder depresyonların ayırıcı tanısında psikotik özellikli majör depresyonların da primer olarak şizofreni tanısı göz önünde tutularak dışlanması gerekmektedir.

Kronik demoralizasyon sendromu şizofrenide sekonder depresyondan ayrılması gereken diğer önemli bir bozukluktur. Depresyondan farklı olarak vejetatif belirtiler yoktur ve tabloya daha çok umutsuzluk, karamsarlık ve yetersizlikle ilgili düşünceler hakimdir. Demoralizasyon yüksek sosyoekonomik düzeyli, ifade performansları yüksek hastalar arasında daha sık bulunmaktadır. Hastalığın ciddiyetine ilişkin içgörüsü yüksek olan hastalar umutsuzluk duygusunu daha yoğun yaşamaktadırlar. Hastalığın getirdiği çeşitli sosyal yetersizlikler, hayattan beklentilerin gerçekleşmemiş olması, kişinin artık toplum içinde çeşitli yükümlülüklerini yerine getiremiyor olması gibi durumların bu tablonun ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. Belirtilere sıklıkla intihar fikirleri eşlik etmektedir. Depresyondan farklı olarak vejetatif belirtilerin bulunmuyor olması bu klinik durumun şizofreni ile birlikte ortaya çıkan bir nörobiyolojik bozukluktan çok psikososyal yetersizlikle ilgili olduğu düşüncesini desteklemektedir (17,36).

Şizofrenide görülen ***negatif belirtiler*** ve ***defisit belirtiler*** de sekonder depresyonla ya da depresif belirtilerle karışabilir. Negatif belirtiler anerji, anhedoni ve affekte düzleşme gibi önde gelen özelliklerle belirlidir. Özellikle duygularını uygun şekilde ifade edemeyen psikotik hastalarda depresif belirtilerden ayırmak zor olabilir. Defisit belirtiler kalıcı ve tipik psikofarmokolojik yaklaşımlara yanıt vermeyen negatif belirtilerdir. Bu belirtilerin şizofrenideki depresif belirtilerle kavramsal olarak olmasa bile fenomolojik olarak örtüşme gösterdiği bilinmektedir. Negatif ve defisit belirti kavramlarıyla ilişkili diğer durumlar psişik anlamsızlık ve geri çekilme

durumlarıdır. Savunma amaçlı olarak hastalar tarafından kullanılan bu durumlar da sekonder depresyonla karışabilecek klinik tablolardır (17).

Prodromal depresif sendromlar da sekonder depresyonlara benzeyebilir. Şizofrenide dekompansasyon öncesinde anksiyete, ajitasyon ve vejetatif belirtilerden oluşan bir klinik tablo ortaya çıkar. Fakat sekonder depresif sendrom ise daha çok hüzün, keder, sosyal geri çekilme şeklinde yavaş olarak ortaya çıkmaktadır. İzlem tanıyı kesinleştirebilir.

Şizofreninin seyri sırasında bazı ***yaşam olayları***yla ilişkili olarak zaman zaman geçici depresyon benzeri belirtiler ve disfori durumları ortaya çıkabilmektedir. Bu belirtilerin de sekonder depresyonlardan ayırt edilmesi gereklidir. Geçici depresyon durumları 3 haftalık bir dönemde kendiliğinden iyileşirler (1).

Şizofreninin gidişi sırasında birçok klinik durum depresif belirtilere benzer semptomatolojiyle seyredebilir. Şizofrenide depresif belirtilerle en çok karışabilecek olan ilaç yan etkileridir. Bunlardan en önemlisi akinezi ve akatizidir. Akinezi konuşma ve fizik aktivitede spontanlığın azalması anlamına gelmektedir. Motor hareketler ve ekstrapiramidal yan etkiler de klinik tabloya eşlik edebilir. Hastalarda enerji, motivasyon ve ilgi azalması söz konusudur. Van Putten ve May bu klinik tabloyu tanımlamak için “akinetik depresyon” terimini kullanmışlardır (37). Akinezi nöromüsküler belirtiler olmadan ortaya çıkabilir ve sekonder depresyondan ayrılması oldukça güç olabilir. Bu durumda uygulanacak antikolinerjik tedaviye alınacak yanıt iki tabloyu birbirinden ayırmayı sağlayabilir. Bazı yayınlarda tipik olarak depresyon kliniği gösteren, ancak antikolinerjik ilaç uygulamasına yanıt veren hastalar bildirilmiştir (1,36).

Depresif belirtilerle karışabilecek diğer bir yan etki akatizidir. Akatizide ön planda huzursuzluk ve yorgunluk hissi vardır. Vücutta, özellikle ayaklarda hareket etme isteği vardır. Bununla birlikte hafif derecede akatizi özellikle anksiyeteyle birlikteyken hiçbir gözlemlenebilir klinik bulgu vermeyebilir. Akatizi orta dozda yüksek potensli ilaç kullanan hastalarda %50 oranında ortaya çıkmaktadır. Akatizi disfori hissi, intihar ve homisid davranışları ile birlikte olabilir. Nöroleptiklerle ortaya çıkan bu yan etkiler sekonder depresyonla karışabilecek niteliktedir. Ancak nöroleptiklerin tipik bir depresyon tablosu yaratıp yaratamayacağı konusu tartışmalıdır (1,36).

Şizofrenideki sekonder depresyonla ***alkolizm, alkol dışı madde kullanımı, ilaç ve diğer tıbbi durumlar***a sekonder gelişen depresyonun ayrımı da önemlidir. Şizofreniklerde alkol ve madde kullanımı yaygındır. Alkol kullanımının

şizofrenik olmayan hastalarda da depresyon nedeni olabildiği bilinmektedir. Şizofrenide alkol kullanımı ve depresyon arasında belirgin bir ilişki bulunduğu düşünülmektedir (37). Özellikle alkol kullanımı ve affektif hastalıklarla ilgili aile öyküsü bulunan hastalar alkol ve madde bağımlılığı yönünden risk altındaki hastalardır. Akinezi gibi ilaç yan etkileri de şizofrenide alkol kullanım riskini arttıran bir diğer faktördür.

Diğer organik nedenler de şizofrenik hastalarda depresif belirtilere neden olabilmektedir. Şizofrenik hastalar arasında belirlenmemiş organik problemler sıklıkla bulunur. Bu nedenle hastalarda yorgunluk, güçsüzlük, kilo değişikliklerinin ayrıntılı olarak araştırılması gereklidir. Organik hastalıklar fiziksel problemleri arttırabilmektedir. Psikotik hastalarda ortaya çıkan organik problemlerde morbidite ve mortalite oranı yüksektir. Ayrıca çeşitli organik hastalıklar için kullanılan beta blokerler ve minör trankilizan ilaçlar da depresyona neden olabilmektedir (1,36).

Prognoz ve tedavi

Klasik olarak şizofrenide affektif belirti ve sekonder depresyonun prognoz üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Son yıllardaki çalışmalarda ise tam bunun tersi görüşler yayınlanmaya başlamıştır. Şizofreniye depresyon eşlik ediyor olması kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmiştir (1,17). Takip çalışmalarında da depresyonu bulunan şizofrenik hastaların daha sık relapslar yaşadıkları, hastaneye yatışların daha fazla olduğu görülmüştür. Relapslardan önce depresif belirtilerin görülebilmesi, yeni başlayacak olan bir atağın habercisi olabileceği düşünülmüştür. Şizofrenide depresif belirtilerin görülmesi majör psikososyal görevlerde işlevsellik kaybı ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan depresyon hastanın psikososyal olarak daha da yetersiz duruma düşmesine, sosyal ilişkilerinin daha da bozulmasına neden olmaktadır. Hastalarda depresyonun bulunması gerek aile gerekse aile dışı ilişkilerinde ve genel anlamda sosyal aktivitelerde bozulmaya neden olacağı ve relaps riskini arttıracağı belirtilmektedir. Şizofrenide depresif belirtilerin ortaya çıkmasıyla iyileşme umudunun kaybolduğu ve sosyal yetersizliklerin daha da belirginleştiği bildirilmiştir (37). Bir çalışmada depresyonu olanlarda relaps sıklığı %64, depresyonu olmayan şizofrenik hastalarda ise %19 olarak bulunmuştur (38).

Şizofrenide depresyon görülmesinin erken ebeveyn kaybı, kötü premorbid uyum, şizoid ve nevrotik özellikler ve sinsi başlayan ilk atak gibi olumsuz prognoz göstergelerine eşlik ettiği belirtilmiştir (27).

Depresif şizofreniklerde tedavi yanıtı ile ilgili çalışmalar şizofrenideki depresif belirtilerin klinik seyire etkilerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Bu konudaki çalışmalar daha çok nöroleptik tedaviye antidepresan ilaç eklenmesi ile ilgili çalışmalardır. Çoğunlukla trisiklik antidepresanlar, bazı çalışmalarda da monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ) ve serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları antidepresanların eklenmesinin depresif belirtilerde iyileşmeye yol açtığını bildirirken, bazılarında antidepresanların yararlı olmadığı sonucu alınmıştır (39).

Antidepresan ilaç yanıtları ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmesinin seçilen hasta grupları ve sekonder depresyonla ilgili tanısal farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Bir diğer nedeni de depresyonla karışabilecek çeşitli klinik tabloların eşlik etmesi olabilir. Klinik olarak ortaya çıkan sekonder depresyonlarda antidepresanların yararlı olabileceği, ancak demoralizasyon sendromları, disfori durumları gibi durumlarda antidepresanların yararlı olmayacağı belirtilmiştir.

Antidepresanların depresif şizofreniklerde etkisi ile ilgili kesin bir kanıt elde edilememesi şizofreniye eşlik eden sekonder depresyonun nörokimyasal temelinin primer affektif hastalıklar ve şizoaffektif bozukluktan farklı olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır.

Kaynaklar:

1. Siris SG. Manegement of depression in schizophrenia.Psychiatric Ann 30: 13-19, 2000.
2. Wassink TH, Flaum M, Nopoulos P, Andreasan NC. Prevelance of depressive symptoms early in the course of schizophrenia. Am J Psychiatry 156: 315-316, 1999.
3. Martin RL, Cloninger RC, Guze SB, Clayton PJ. Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. J Clin Psychiatry 46: 9-13, 1985.
4. Shanfield S, Tucker G, Harrow M, Detre T. The schizophrenic patient and depressive symptomatology. J Nerv Ment Dis 151: 203-210, 1970.
5. Green MF, Nuechterlein KH, Ventura J, Mintz J. The temporal relationship between depressive and psychotic smptoms in recent-onset schizophrenia. Am J Psychiatry 147: 179-182, 1990.
6. House A, Bostock J, Cooper J. Depressive sydromes in the year following onset of a first schizophrenic illness. Br J Psychiatry 151: 773-779, 1987.
7. Knights A, Hirsch SR. Revealed depression and drug treatment for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 38: 806-811, 1981.
8. Herz M, Melville C. Relaps in schizophrenia. Am J Psychiatry 137: 801-805, 1980.
9. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of “Atypical” antipsychotic agents. Am J Psychiatry 157 (9): 1379-1389, 2000.
10. Wistedt B, Palmstierna T. Depressive symptoms in chronic schizophrenic patients after withdrawal of long acting neuroleptics. J Clin Psychiatry 44: 369-371, 1983.

11. Alfredsson G, Harnryd C, Wiesel FA. Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients-Relationship to drug concentrations. Psychopharmacol 84: 237-241, 1984.
12. Robertson MM, Trimble MR. Major tranquilizers used as antidepressants. A review. J Affect Dis 4:173-193, 1982.
13. Kendler KS, Hays P. Schizophrenia subdivided by the family history of affective disorder: A comparison of symptomatology and course of illness. Arch Gen Psychiatry 40: 951-955, 1983.
14. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Fogelson DL, Goldstein MJ, Talovic SA. Depressive symptoms in the early course of schizophrenia: Relation to familial psychiatric illness. Am J Psychiatry 154: 1551-1556, 1997.
15. Whiteford HA, Riney SJ, Savala RA, Csernansky JG. Dexamethasone nonsupression in chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 77: 58-62, 1988.
16. Wyatt RJ, Potkin SG, Bridge TP, Phelps PG, Wise CD. Monoamine-oxidase in schizophrenia: An overview. Schizophr Bull 6: 199-207, 1980.
17. Siris SG. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: Implications for DSM-IV. Schizophr Bull 17: 175-196, 1991.
18. Tezcan E. Depresyonun Ayırıcı tanısı. Duygudurum Bozuklukları 2:77-98, 2000.
19. Becker RE. Depression in schizophrenia. Hosp Comm Psychiatry 39:1269-1275, 1988.
20. Gift TE, Strauss JS, Kokes RF. Schizophrenia: affect and outcome. Am J Psychiatry 137: 580-585, 1980.
21. Becker RE, Colliver JA, Verhulst SJ. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia. J Clin Psychiatry 46 (11 pt. 2): 4-8, 1985.
22. Drake RE, Cotton PG. Depression, hopelesness and sucicide in chronic schizohrenia. Br J Psychiatry 148: 554-559, 1986.
23. Koreen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J. Depression in first epizode schizophrenia. Am J Psychiatry 150: 1643-1648, 1993.
24. Dollfus S, Petit M, Menard JF. Relationship between depressive and positive symptoms in schizophrenia. J Affect Dis 28: 61-69, 1993.
25. Lindenmayer JP, Grochowski S, Kay SR. Schizophrenic patient with depression: Psychopothologycal profiles and relationship with negative symptoms. Compr Psychiatry 32: 528-533, 1991.
26. Siris SG, Adan F, Cohen M, Mandeli J, Aranson A, Casey E. Postpsycotic depression and negative symptoms: An investigation of syndromal overlap. Am J Psychiatry 145: 1532-1537, 1988.
27. Roy A. Depression in chronic paranoid schizophrenia. Br J Psychiatry 137: 138-139, 1980.
28. Prosser Es, Csernansky JG, Kaplan J, Thiemann S, Becker TJ, Hollister LE. Depression, parkinsonien symptoms and negative symptoms in schizophrenics treated with neuroleptics. J Nerv Ment Dis 175: 100-105, 1987.
29. Whiteford HA, Riney SJ, Csernansky JG. Distinguishing depressive and negative symptoms in chronic schizophrenia. Psycopathology 20: 234-236, 1987.
30. Roy A. Depression, attempted suicide, and suicide in patient with chronic schizophrenia. Psychiatr Clin North Am 9: 193-206, 1986.
31. Nyman AK, Johnson H. Patterns of self-destructive behavior in schizohrenia. Acta Psychiatry Scand 73: 252-262, 1986.

32. Cohen U, Test MA, Brown RL. Suicide and schizophrenia: data from a prospective community treatment study. Am J Psychiatry 147: 602-607, 1990.
33. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 141: 171-177, 1982
    Roy A. Thompson R, Kennedy S. Depression in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 142: 465-470, 1983.
34. Addington DE, Addington JM. Attempted suicide and depression in schizophrenia. Acta Psychiatr 85: 288-91, 1992.
35. Taiminen TJ, Kujari H. Antipsychotic medication and suicide risk among schizophrenic and paranoid inpatients. Acta Psychiatr Scand 90: 247-251, 1994.
36. Bartles SJ, Drake RE. Depressive symtoms in schizophrenia: Comprehensive differential diagnosis. Compr Psychiatry 29: 467-483, 1988.
37. Van Putten T, May PRA. “Akinetik depression” in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 35:1101-1107, 1978.
38. Mandel MR, Severe JB, Schooler NR, Gelenberg AJ, Mieske M. Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic treated schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 39: 197-203, 1982.
39. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. Psychol Med 33:589-99, 2003.

Bölüm 46

ŞİZOFRENİ VE İNTİHAR

Doç. Dr. Özcan UZUN

İntihar davranışı en sık ölüm nedenleri arasında yer almakta ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (1). İntihar sonucu ölenlerin hemen tamamında bir ruhsal bozukluk bulunmaktadır (1,2,3,4). İntiharla en çok ilişkilendirilen ruhsal bozukluk olarak depresyon görülmekte ise de şizofreni tanısı alanlarda da intihar oranları yüksektir (5,6,7). Şizofrenlerde intihar için risk oluşturan bir çok klinik ve demografik özellik tanımlanmıştır. Bu etkenlerin belirlenerek düzenli izlenmesi şizofreni tedavisinin önemli bir parçasıdır.

Şizofrenide intiharın yaygınlığı

Dünyanın değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda benzer oranların elde edilmesi şizofrenide intiharın evrensel bir davranış olduğunu düşündürmektedir (7). Şizofrenlerde intihar riski toplum genelinden 20-50 kat yüksektir (8). Psikiyatri servislerindeki intiharlarda en sık konulan tanı şizofrenidir (9). Şizofrenlerin ortalama yaşam süreleri genel toplumdan 9-10 yıl kısadır ve bunun temel nedenleri intihar ve kazalardır (7,10).

Araştırmalar şizofrenlerin %40'ında intihar düşüncesi, %20-40'ında intihar girişimi, %10-13'ünde ise intihar sonucu ölüm ortaya çıktığını göstermektedir (6,11,12). Yeni tedavi olanaklarına rağmen şizofrenide intihar oranları artma eğilimindedir (13).

İntihar girişiminde bulunan kronik şizofrenlerin %1-2'si ilk girişimi izleyen bir yıl içerisinde bu amaçlarına ulaşmaktadırlar (8). Daha sonraki her yıl bu oran %0.4-0.8 artmaktadır (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarda toplum genelinde intihar oranı 11.4/100.000 iken, şizofrenlerde bu oranın 350-600/100.000 olduğu ve her yıl 3800 şizofrenin intihar nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (7,14).

Risk etkenleri

Şizofrenide ve toplum genelinde intihar için risk oluşturan ortak etkenler vardır. Erkek cinsiyet, bekar olma, umutsuzluk, intihar düşünceleri ya da depresyon saptanması, erken yaşta ebeveyn kaybı, madde kullanımı, öyküde intihar girişimleri bulunması, yetersiz sosyal destek, sosyal izolasyon, premorbid işlevsellik düzeyinin yüksek ve tedavi sonrası işlevselliğin düşük olması,

kayıplar ya da reddedilme her iki popülasyon için de risk oluşturan ortak etkenlerdir (7,15,16,17).

Girişim öyküsü olması şizofrenide intihar için risk oluşturan etkenlerin başında gelmektedir (7,16,17). Girişimde bulunmuş olma mutlaka tekrar intihar davranışının gerçekleşeceği anlamına gelmemekle birlikte, intihar eden şizofreni olgularının yarısından çoğunda girişim öyküsü pozitiftir (18). Aile bireylerinde intihar düşüncesi, girişimi ya da intihar nedeniyle ölüm öyküsü bulunması da şizofrenide intihar olasılığını yükseltmektedir (19). İntihar nedeniyle ölen şizofrenlerin birinci derece akrabalarında intihar oranı %15'dir (20). Demografik özelliklerden yaş ve cinsiyet üzerinde durulmaktadır. Genç ve erkek şizofrenlerde intihar riskinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olmasına karşın yaşın intihar için risk oluşturmadığını ileri süren sonuçlar da literatürde yer almaktadır (21,22). İntihar eden şizofrenlerde işsizlik ve yalnız yaşama oranları toplum genelindeki intiharlardan yüksektir (18,23). Bunun nedeni psikotik bozuklukların işlevselliği önemli derecede bozması ve çoğu hastanın hiç evlenememiş ya da boşanmış olmasıdır.

İntihar için şizofreniye özgü risk etkenleri de bulunmaktadır. Remisyon ve alevlenmelerle belirgin kronik seyir, hastane tedavisini izleyen dönemde pozitif bulguların şiddetli olarak devam ediyor olması ya da depresyon ve panik benzeri belirtilerin ortaya çıkması, işlevsellikte ağır bozulmaların bulunması, özellikle psikotik belirtilerin bulunmadığı ara dönemlerde hastanın şizofreninin olumsuz seyri hakkında bilgi sahibi olması, tedavi konusunda kaygılar taşıması, tedavinin yararına inanmaması ya da tedaviye karşı direnç göstermesi şizofreniye özgü risk etkenleridir (6,7,9,13,14,15,16,17,22,24). İntihar için şizofreniye özgü risk etkenleri tabloda özetlenmiştir.

Tablo: Şizofrenide İntihar İçin Risk Etkenleri

Cinsiyet	: Erkek
Irk	: Beyaz
Medeni durum	: Bekar, boşanmış, dul
Öykü	: İntihar girişimi öyküsü Ailede intihar öyküsü
Zeka düzeyi	: Göreceli yüksek
Çalışma durumu	: İşsiz Sorunlu iş yaşamı Çalışma veriminin düşük olması
Sosyal durum	: Sosyal çekilme Yetersiz sosyal destek

Madde kullanımı	: Halen ya da öyküde madde kullanımı, özellikle alkol
Depresif belirti	: Belirgin depresyon Son görüşmede depresif belirtiler Umutsuzluk, öfke, paranoid düşünceler, obsesif- kompulsif belirtiler bulunması
Depresyon dışı belirtiler	: Komut hallüsinasyonları Pozitif belirtilerle uyumsuzluk
İçgörü	: Gelecekte detoriye olma korkusu Şizofreninin olumsuz sonuçlarını biliyor olma
Seyir	: Sık alevlenmeler ve hastane tedavisi Hastaneden yeni çıkmış olma Akut alevlenme Seyrin kötüye gitmesi Hastane tedavisi sonrası belirtilerin şiddetli olarak devam etmesi
Süre	: Hastalığın erken dönemleri
Tedavi	
	: Antipsikotik kullanmıyor olma Göreceli düşük doz

İntihar girişiminde bulunan şizofrenlerde en sık görülen klinik belirtiler umutsuzluk, yalnızlık, depresyon, irritabilite ve paranoid düşüncelerdir (6). Şizofrenlerdeki intihar davranışının doğrudan psikotik belirtilerin etkisiyle geliştiğine yönelik sağlam bir kanıt bulunamamıştır. İntiharın komut hallüsinasyonlarına bağlı ortaya çıkması da seyrektir (25). Ancak depresyon bulunması intihar riskini yükseltmektedir (6). Çalışmalar, intihar eden ya da girişiminde bulunan şizofrenlerde yaşam boyu majör depresyon sıklığının girişimde bulunmayanlardan yüksek olduğunu göstermektedir (14,19). Bununla birlikte majör depresyon bakımından gruplar arasında fark bulunmadığı, ancak intihar eden grupta depresif belirtilere daha sık rastlandığı yönünde görüşler de vardır (16,26). Bazı çalışmalarda ise intihar riskini artıran etkenin depresif duygudurumdan çok umutsuzluk olduğu bildirilmektedir (23,27). Farklı sonuçlar ortaya konmasına karşın, tüm çalışmalarda ulaşılan ortak nokta şizofrenlerdeki intiharlar ile depresif belirtiler arasında bir ilişki bulunduğudur. Depresif belirtiler şizofreninin her döneminde ortaya çıkabilir. Bu nedenle gerek hastane gerekse ayaktan izlemelerde, her muayenede psikotik belirtilerin yanında umutsuzluk, depresif belirti ya da majör depresyon bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır.

Negatif belirtili şizofrenlerde intihar riski göreceli olarak düşüktür (28,29).

Çalışmalar pozitif belirtili şizofrenlerde intihar riskinin yaklaşık 6 kez daha yüksek bulunduğunu ve pozitif belirtilerden şüpheci olma ve hezeyanların intihar davranışıyla en fazla ilişkili belirtiler olduğunu göstermektedir (29,30).

Madde kullanım bozukluğu intihar için önemli bir risk etkenidir. Toplum genelindeki intiharların %20-25'inde alkol bağımlılığı öyküsü pozitiftir (31). İntihar eden şizofrenlerde de madde kullanım bozukluğu oranlarının yüksek olduğu ileri sürülmektedir (32). Bir grup çalışmacı ise çoğu şizofren olgunun intihar öncesi madde kullandığını, ancak bu durumun madde kullanım bozukluğu tanısı alacak şiddette olmadığını belirtmektedir (33,34). Klinik tanı konacak şiddette olmasa da madde kullanımı ve intihar arasında bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle şizofrenide intihar riski değerlendirilirken madde kullanımının bulunup bulunmadığı, hangi maddenin, ne miktarda, hangi şartlar altında kullanıldığı ayrıntılı sorgulanmalıdır. İntihar için diğer risk etkenlerini taşıyanlarda madde kullanımının da olması yüksek intihar olasılığının göstergesidir.

Şizofreni tanısının konduğu ilk aylarda intihar olasılığı çok yüksektir (35). Özellikle yatarak tedavi görmeyi gerektirecek şiddetteki olgularda ilk 6 ay intihar bakımından riskli bir dönemdir. Şizofreninin başlangıcındaki intiharların çoğunluğu psikotik belirtilerin yatıştığı dönemlerde gerçekleşmektedir (22,35). Bu dönem genellikle hastane tedavisinin son günlerine ya da hemen sonrasına karşılık gelmektedir. Hastanede yatarak tedavi görme sayısı arttıkça intihar olasılığı da yükselmektedir (22). Başlangıcından itibaren 10 yıldan fazla süren geçen ve 45 yaşını aşmış olgularda intihar olasılığı azalıyor gibi görünse de, şizofrenide intihar her zaman önemini koruyan bir sorun alanıdır (14,18,35,36).

Psikotik belirtilerin yatıştığı dönemlerde ortaya çıkan intiharlarda postpsikotik depresyon, antipsikotiklerin etki ve yan etkilerine bağlı disfori ya da ilaç tedavisine uyumsuzluk etkili olabilir. Psikotik belirtilerin düzelmesi elbette şizofreni tedavisinde amaçlanan önemli bir aşamadır. Ancak iyileşmenin tek ölçütü olarak psikotik belirtilerin düzelmesi alınmamalıdır. Özellikle riskli dönemlerde depresif belirtiler araştırılmalı, tedaviye uyumsuzluk ya da ilaç yan etkileri konusunda duyarlı olunmalıdır. Bu duyarlılık henüz hastane tedavisi devam ediyorken başlamalı ve taburcu işlemlerini izleyen 6 ay boyunca devam etmelidir. Muayenelerde elde edilen bulgulara göre antipsikotiklerin dozu ayarlanmalı ve gerekiyorsa antidepresan, antiparkinsoniyen ya da antipsikotik etkinliği artırıcı ilaçlar kullanılmalıdır. Yan etkilerin sorun olduğu ve uygun bir çözüm bulunamadığı durumlarda, akatizi, akinezi gibi postpsikotik depresyonla ilişkili yan etki riski düşük ve intihar davranışı üzerine etkili olduğu bildirilen

klozapin gibi atipik antipsikotiklerin kullanılması düşünülmelidir (37).

Antipsikotiklere dirençli ya da antipsikotikleri tolere edemeyen şizofrenlerde intihar olasılığı tedaviye olumlu yanıt veren olgulara göre daha yüksektir (8). Ayrıca antipsikotik dozundaki yetersizliğin şizofrenide intihar olasılığını artırabileceğini yönünde görüşler de bulunmaktadır (30). Şizofreni tedavisinde vazgeçilemez yaklaşımlardan biri olan antipsikotiklerin intihar davranışını tetiklediği yönünde klinik gözlemler olmasına karşın bunu destekleyecek bilimsel bir veri bulunmamaktadır (37). Ancak antipsikotik kullanımına bağlı disfori ya da ekstrapiramidal yan etkilerin postpsikotik depresyon gelişimini etkilemesi mümkündür (6,38). Antipsikotiklerin yeterli dozda kullanılması, olası yan etkileri önlemek ve tedaviye uyumu artırmak için çaba gösterilmesi şizofrenideki intiharları azaltmak için uyulması gerekli temel kurallardandır.

Şizofrenide görülen intiharlar plansız, beklenmedik ve impulsif nitelikler taşır (39,40). Genellikle yüksekten atlama gibi geri dönüşümü olmayan yöntemler tercih edilir (40,41). Yüksek doz ilaç alımı da şizofrenik intiharlarda sık başvurulan yöntemlerden biridir (42).

İntiharın biyolojik göstergeleri

Merkezi sinir sisteminde serotonin eksikliği intihar davranışıyla en çok ilişkilendirilen biyolojik göstergedir. İntihar davranışı gösteren depresif hastaların beyin-omirilik sıvısında (BOS) 5-hidroksiindolasetik asid (5-HIAA) düzeyleri intihar girişiminde bulunmayan depresif hastalara oranla düşük bulunmuştur ve bu sonuç birçok çalışma ile desteklenmiştir (43,44,45). Daha sonraki araştırmalarda intihar davranışı gösteren kişilik bozukluğu ve şizofreni olgularında da 5-HIAA düzeylerinin düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (46,47). Veriler serotonin eksikliğinin tanıdan bağımsız, intihar davranışına özgü bir biyolojik gösterge olduğuna işaret etmektedir (48). Son yıllarda nöroendokrin testlerle santral serotonerjik etkinlik hakkında daha sağlıklı veriler elde edilebileceği ileri sürülmektedir (48). Plazma prolaktin düzeyleri santral serotonerjik etkinliğin güvenilir bir göstergesidir (49). Dolayısıyla serotonini artıran D-fenfluramin uygulayıp, plazma prolaktin düzeylerini ölçerek santral serotonerjik etkinlik hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür. Bu yöntemle yapılan bir çalışmada şizofrenlerde ve sağlıklı kontrollerde bazal prolaktin düzeyleri bakımından fark bulunmadığı ancak intihar girişimi öyküsü bulunan şizofrenlerde D-fenfluramin uygulamasına prolaktin yanıtının düşük bulunduğu bildirilmiştir (48). Araştırıcılara göre bu yöntemle şizofrenide intihar riskini biyolojik olarak önceden tahmin edebilmek mümkün ise de bu konuda yeteri kadar sağlam verilere ulaşılabildiğini söylemek için henüz erkendir.

İntihar riski taşıyan şizofreni olgularında tedavi ilkeleri

Şizofreni tedavisinde gelişmelere rağmen intihar oranlarında belirgin bir değişme olmamıştır. Her intihar davranışını önceden belirleyebilmek ya da intihar riski yüksek olan hastalarda neler yapılacağı konusunda tam bir fikir birliği oluştuğunu söylemek de mümkün değildir. Ancak intihar eden hastaların yaklaşık %60'nın son bir hafta içerisinde psikiyatrik görüşme yaptıkları düşünüldüğünde, intihar davranışının engellemesinin bütünüyle olanaksız olduğu da iddia edilemez (50).

Şizofrenlerde intihar için alınması gereken önlemlerin başında risk etkenlerinin belirlenmesi gelmektedir. İntihar riski yüksek olgular genellikle hastanede yatırılarak tedaviye alınır. Böylece hastanın kontrollü bir ortamda yakından izlenerek kendine zarar vermesi engellenmeye çalışılır. Ancak şizofrenide hastane tedavisi sırasında da intihar olasılığı yüksektir. Bu nedenle yatan hastalarda da intihar için risk oluşturan etkenlerin yakından izlenmesi gerekmektedir. Psikotik belirtilerin yatıştığı ve depresif belirtilerin ortaya çıktığı dönemlerde intihar riski en yüksektir. Bu dönem genellikle hastane tedavisinin sonlarındaki zaman aralığına karşılık gelir. Taburcu edilmesi planlanan olgularda intihar riski ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve taburcu işlemleri sonrasında da sık kontrollerle bu risk sorgulanmalıdır. Eğer hasta genç ve erkekse, iyi bir eğitim düzeyine sahipse, remisyon ve alevlenmelerle giden kronik bir seyir gösteriyorsa, performası ile ilişkili yüksek beklentilere sahipse, hastalığın olumsuz seyrine ilişkin endişeler, umutsuzluk ya da intihar düşünceleri taşıyorsa intihar riski çok artmaktadır. İntihar için risk oluşturan etkenlerin düzenli olarak izlenmesinin yanında, her muayenede psikotik belirtiler, umutsuzluk, depresyon, stres oluşturan yaşam olayları, sosyal destek durumu, antipsikotik yan etki ya da madde kullanımına bağlı biyolojik değişiklikler üzerine odaklanılmalı ve gerekli her türlü tedavi yaklaşımını devreye sokacak bir donanım oluşturma gayreti içerisinde olunmalıdır. Hasta için en uygun fiziksel ve psikolojik koşulların sağlanmasında büyük önemi bulunan aile ve psikolog, sosyal hizmet uzmanı, psikiyatri hemşiresi gibi sağlık çalışanlarıyla işbirliği yapılması da tedavinin gücünü artıran özelliklerdendir.

İntihar riski yüksek olgularda yapılması gerekenler aşağıda özetlenmiştir.

1. Hastada intihar düşünceleri ya da intiharı çağrıştıran komut hallüsinasyonları saptandığında, intihar davranışıyla ilişkili tüm ayrıntıların belirlenmesine gayret edilmelidir. Hastanın intihar düşüncesinin şiddeti, sürekliliği, intihar niyetinin derecesi, planlar yapıp yapmadığı, planlanan yöntemin ne olduğu, yöntemin riski ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.
2. Öyküde ya da ailede intihar düşüncesinin ya da girişiminin bulunup

bulunmadığı araştırılmalıdır. Böyle bir girişim varsa ne zaman, hangi yöntemle, ne sıklıkta gerçekleştirildiği, tıbbi ve psikolojik sonuçlarının ne olduğu açıklığa kavuşturulmalıdır.
3. Psikotik belirtilerin şiddetinin yanında, depresif belirtiler, depresif sendromlar, madde kullanımı ya da bağımlılığı gibi eşlik eden özellikler araştırılmalıdır.
4. Özellikle hastanın sosyal işlevselliğini etkileyen yeni yaşam olayları sorgulanarak, hastanın yeniden normal durumuna dönmesi için olası çözüm yolları gözden geçirilmelidir.
5. Hastanın sosyal uyumunu artırmak için aile, arkadaş ve sosyal destek kurumları gibi yardımcı etkenlerdeki eksikliklerin saptanmasına ve bunların düzeltilmesine çalışılmalıdır.
6. Kullanılan ilaçların etki ve yan etkileri gözden geçirilmeli, hastanın tedaviye uyumu araştırılmalıdır. Gerekiyorsa doz ayarlaması yapılmalı, ilaç değiştirilmeli, antidepresan ya da antiparkinson ilaçlar eklenmelidir.
7. Hastadaki intihar düşünceleri hasta ve terapist için sıkıntı yaratan bir durumdur. Bu sıkıntının aşılmasında başka bir klinisyenin ya da bu konuda daha deneyimli bir terapistin görüşlerinin alınmasının iyi bir çözüm yolu olabileceği unutulmamalıdır.

Tüm girişimlere karşın intihar düşüncelerinin süreklilik kazanması hastalığın devam ettiğinin bir göstergesidir. Bu durumda zaman kaybetmeden direnç tedavileri uygulanmalıdır.

Klinisyenin bireysel çabalarının şizofrenlerde intihar riskini azaltması beklenir. Ancak bu konunun daha sağlıklı çözümü için kurumsal önlemlere de gereksinim vardır. Kriz durumlarında girişimde bulunma konusunda deneyimli elemanlardan kurulu ekiplerin oluşturularak hastaların düzenli aralıklarla izlenmesinin yararı konusundaki bilgiler giderek artmaktadır. Kriz yönelimli tedaviler sayesinde yüksek maliyetli hastane tedavilerine gereksinim azalmakta, hastaların kendi başlarına yaşamlarını sürdürme ve daha kaliteli bir işte çalışma olasılıkları yükselmektedir (51). Bunlar doğrudan olmasa da dolaylı olarak intihar olasılığını azaltan etkenlerdir.

Bu sayılan önlemlerin intihar davranışına etkisinin ne olacağını tam olarak bilmek mümkün değildir. Ancak zor duruma düştüğünde sıkıntıları atlatmakta kendisine eşlik edecek bir terapisti olduğunu hissetmek bile hasta için bir umut kaynağı olabilir. Hastanın tedaviye uyumunun artmasında, rahatsızlık verici belirtilerin düzelmesinde ve dolayısıyla intihar riskinin azalmasında tek belirleyicinin hastadaki bu umut olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

1. Moscicki EK. Identification of suicide risk factors using epidemiologic studies. Psychiatr Clin North Am 1997; 20: 499-517.
2. Dorpat T, Ripley H. A study of suicide in Seattle area. Compr Psychiatry 1960; 1: 349-359.
3. Hagnel O, Lanke J, Rorsman B. Suicide rates in the Lundbly study: mental illness as a risk factor for suicide. Neuropsychobiology 1981; 7: 248-253.
4. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Ferguson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case control study. Am J Psychiatry 1996; 153: 1009-1014.
5. Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. Br J Psychiatry 1970; 117: 437-438.
6. Meltzer HY, Fatemi H. Suicide in schizophrenia: the effect of clozapine. Clin Neuropharmacol 1995; 18 (suppl 3): 18-24.
7. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenia: a high-risk factor for suicide: clues to risk reduction. Suicide Life Threat Behav 1992; 22: 479-493.
8. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. Am J Psychiatry 1995; 152: 183-190.
9. Modestin J, Hoffman H. Completed suicide in psychiatric inpatients and former inpatients. Acta Psychiatr Scand 1989; 79: 229-234.
10. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Mortality in current and former users of clozapine. Epidemiology 1997; 35; 1181-1185.
11. Planasky, K, Johnston R. The occurrence and characteristics of suicidal preoccupation and acts in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1971; 47: 473-483.
12. Siris SG. Suicide and schizophrenia. J Psychopharmacol 2001; 15: 127-135.
13. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1993; 163: 183-189.
14. Jones JS, Stein DJ, Stanley B, Guido JR, Winchel R, Stanley M. Negative and depressive symptoms in suicidal schizophrenics. Acta Psychiatr Scand 1994; 89: 81-87.
15. Westermeyer JF, Harrow M, Marengo JT. Risk for suicide in schizophrenia and other psychotic and nonpsychotic disorders. J Nerv Ment Dis 1991; 179; 259-266.
16. Dassori AM, Mezzich JE, Keshavan M. Suicidal indicators in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1990; 81: 409-413.
17. Cohen S, Lavelle J, Rich CL, Bromet E. rates and correlates of suicide attempts in first-admission psychotic patients. Acta Psychiatr Scand 1994; 90: 167-171.
18. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 1982; 141: 171-177.
19. Roy A. Family history of suicide. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 971-974.
20. Heila H, Heikkinen ME, Isometsa ET, Henriksson MM, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. Life events and completed suicide in schizophrenia: a comparison of suicide victims with and without schizophrenia. Schizoph Bull 1999; 25: 519-531.
21. Proulx F, Lesage AD, Grunberg F. One hundred in-patient suicides. Br J Psychiatry. 1997; 171: 247-250.
22. Rossau CD, Mortensen PB. Risk factors for suicide in patients with schizophrenia: nested case-control study. Br J Psychiatry 1997; 171: 355-359.
23. Yarden P. Observations on suicide in chronic schizophrenia. Compr Psychiatry 1974; 15: 325-333.

24. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors. Schizophr Bull 1990; 16: 571-589.
25. Breier A,Astrachan BM. Characterization of schizophrenics who commit suicide. Am J Psychiatry 1984; 141: 206-209.
26. Drake RE, Gates C, Cotton PG. Suicides among schizophrenics: a comparison of attempters and completed suicides. Br J Psychiatry 1986; 149: 784-787.
27. Virkunen M. Attitude toward psychiatric treatment before suicid in schizophrenia in schizophrenia and paranoid psychoses. Br J Psychiatry 1975: 128: 47-49.
28. Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizofhrenia subtypes, I: longitudinal course paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 969-977.
29. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. Am J Psychiatry 1997; 154:199-204.
30. Taiminen TJ, Kujari H. Antipsychotic medication and suicide risk among schizophrenic and paranoid inpatients. Acta Psychiatr Scand 1994; 90: 247-251.
31. Murphy GE, Wetzel RD. The lifetime risk of suicide in alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 383-392.
32. Soyka M, Albus M, Kathmann N, Finelli A, Hofstetter S, Holzbach R, İmmler B, Sand P. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1993; 242:362-372.
33. Moscicki EK. Epidemiology of suicidal behavior. Suicide Life Threat Behav 1995; 25: 22-35.
34. Shaffer JW, Perlin CW, Schmidt CW. The prediction of suicide in schizophrenia. J Nerv Ment Dis 1974; 159: 349-355.
35. Montensen PB. Suicide among schizophrenic patients: occurrence and risk factors. Clin Neuropharmacol 1995; 18 (suppl.3): 1-8.
36. Copas JB, Robin A. Suicide in psychiatric in-patients. Br J Psychiatry 1982; 141: 502-511.
37. Meltzer HY. Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl 3): 15-20.
38. Voruganti LNP, heslegrave RJ, Awad AG: Neuroleptic dysphoria may be the missing link between schizophrenia and substance abuse. J Nerv Ment Dis 1997; 185: 463-465.
39. Johns CA, Stanley M, Stanley B. Suicide in schizophrenia Ann NY Acad Sci 1986; 487: 294-300.
40. Kreyenbuhl JA, Kelly DL, Conley RR. Circumstances of suicide among individuals with schizophrenia. Schizophrenia Research 2002; 58: 253-261.
41. DeMoore GM, Robertson AR. Suicide attempts by fire-arms and by leaping from heights: a comparative study of survivors. Am J Psychiatry 1999; 156: 1425-1431.
42. Heila H, Isometsa ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age and sex specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. Am J Psychiatry 1997; 154: 1235-1242.
43. b Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 1193-1197.
44. Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. Biol Psychiat 1997; 41: 162-171.
45. Roy A, De Jong J, Linnoila M. Cerebrospinal fluid mono-amine metabolites and suicidal behavior in depressed patients: a 5 year fallow up study. Arch Gen Psychiatr 1989; 46: 609-612.

46. Brown GL, Elbert MH, Goyer PF, Jimerson DJ, Klein NJ, Bunney WE, Goodwin FK. Agression, suicide, and serotonin: relationship to CSF amine metabolites. Am J Psychiatry 1982; 139. 741-746.
47. Cooper SJ, Kelly CB, King DJ. 5-Hydroxyindolacetic acid in cerebrosoinal fluid and prediction of suicidal behavior in schizophrenia. Lancet 1992; 340: 940-941.
48. Correa H, Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Tremeau F, Staner L, Diep TS, Crocq MA. Serotonergic function and suicidal behavior in schizophrenia. Schizophr Res 2002; 56: 75-85.
49. Invernizzi R, Berettera C, Garratini S, Samanin R. D- and L- isomers of fenfluramine differ markedly in their interaction with brain serotonin and catecholamines in the rat. Eur J Pharamacol 1986; 120: 9-15.
50. Roy A. Risk factors for suicide in psychiatric patients. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 1089-1095.
51. Harkavy-Friedman JM, Nelson E. Management of the suicidal patient with schizophrenia. Psychiatr Clin North Am 1997; 20: 625-640.

Bölüm 47

YENİ PSİKOTROP İLAÇ GELİŞTİRME ÇALIŞMALARI

Prof. Dr. Işık TUĞLULAR, Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY

Giriş

Psikotrop etkiye sahip olması beklenen yeni bir molekülün ilaç haline gelebilmesi ve tedaviye sunulabilmesi için üzerinde gerçekleştirilen bilimsel çalışmalar ve geçirdiği aşamalar diğer ilaç molekülleri için geçerli olandan farklı değildir. Psikiyatrik bir hastalığın tedavisinde etkili olması beklenen moleküllerin tedaviye girebilecek düzeye gelebilmesi bazen on yıllarla ifade edilebilecek uzun süreleri alabilmekte, bazen de bu kadar uzun bir süre sonunda üzerinde çalışılan hiçbir molekül tedaviye girememektedir. Molekülden ilaca dönüşebilen ve klinik kullanıma giren bir ilacın, klinik kullanım sırasında ortaya çıkan ciddi bir advers (ters) veya yan etkisi nedeni ile kullanımdan kaldırılması da söz konusu olabilmektedir. Bütün bunlar ilaç maliyetini artıran önemli etkenlerdir. Son yıllarda in vitro ve in vivo deneysel tekniklerdeki gelişmeler yeni ilaç geliştirme çalışmalarına da yansımış, bu durum daha kısa sürede ve daha etkili psikotrop ilaçların tedaviye girmesine yardımcı olmuştur. Bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak, bilinen ilaç molekülleri ile yapısal benzerliği olan çok sayıda molekül bilgisayar ortamında oluşturularak bunların olası etkileri laboratuvar ortamındaki bazı ön çalışmaları simüle eden bilgisayar programları ile test edilebilmekte ve bu sayede gerçek laboratuvar ortamına farmakolojik etkinlik olasılığı daha yüksek moleküller sunulabilmektedir.

Psikotrop ilaç olarak tedaviye girmesi beklenen molekül veya moleküllerin öncelikle bir kaynaktan elde edilmesi gerekir. Bu kaynaklardan diğer ilaç moleküllerinde olduğu gibi doğal, sentetik veya yarı-sentetik moleküller elde edilebilir. Doğal kaynaklı moleküller bitki, hayvan veya minerallerden elde edilebilir. Diğer ilaçlarda olduğu gibi, halen psitorop olarak kullanılan ilaçların da büyük çoğunluğu sentetik niteliklidir.

Yeni ilaç moleküllerinin sentezlenmesi ve geliştirilmesi Farmasötik Kimya ve Moleküler Biyoloji gibi bilim disiplinlerinin ilgi alanına girer. Sentezlenen ve farmakolojik aktiviteye sahip olabilecek şekilde tasarlanan molekülün klinikte kullanılabilecek düzeye gelmesine kadar geçen süreç birçok bilim disiplininin tek başına veya birlikte çalışmasını gerektirir. Bu disiplinler arasında immünohistokimya, nörobiyokimya, deneysel psikoloji, biyofarmasötik,

farmakokinetik, psikofarmakoloji, genetik, nöroloji ve psikiyatri sayılabilir.

Belli bir amaca yönelik olarak sentezlenen molekül daha sonra ilaç olup olamayacağını anlamaya yönelik bir dizi kapsamlı testten geçer. Bu çalışmalar temel olarak klinik öncesi (preklinik) ve klinik çalışmalar olmak üzere iki gruba ayrılır. İlaç adayı molekülün klinik denemelere geçmeden klinik öncesi çalışmalarda etkinlik, emniyet ve yeterlilik bakımından test edilmesi ve yeterli bulunması gerekmektedir. Bugünkü bilimsel verilere ve etik gereksinimlere baktığımızda psikotrop bir ilacın geliştirilmesi (yani molekülün sentezinden ruhsat alacağı tarihe kadar olan süreçte geçirdiği evrelerin tümü) yaklaşık 10-15 senelik bir süreyi, milyon / milyar dolar ile ifade edilen çok büyük bir bütçeyi ve klinik öncesi dönemdeki geniş çalışmalar sonrasında klinik dönemde 2-5 bin insana uygulanmayı gerektirmektedir. Başından sonuna kadar seçici ve ayıklayıcı bilimsel bir uğraş ile binlerce molekül ile yola çıkılan bu serüvende sonuçta tek bir molekül ruhsat alabilmekte hatta bazen de ruhsat almış olmasına karşın pazarlama sonrası dönemde karşılaşılan sorunlar nedeni ile bu tek molekülün bile yaşamı sona erebilmektedir.

İlaç geliştirilmesinin bu uzun serüveni genel olarak iki dönemde incelenmektedir: Klinik öncesi dönem ve dört evreden oluşan klinik dönem. Bu dönemlerin bazen pratikte kesin çizgiler ile ayrılması olası olmamakla birlikte ilaç ile ilgili yönetmeliklerin gereklilikleri bu dönemlerin belli bir şekilde yaşanması yükümlülüğünü öngörmektedir.

KLİNİK ÖNCESİ DÖNEM

İlaçlar bilindiği gibi doğal kaynaklı veya daha çok kimyasal sentez sonucu elde olunan maddelerdir. İlaçların hastalıkları tedavi için kullanılmadan önce uygun deney hayvanlarında farmakolojik etki, toksisite ve farmakokinetik açıdan değerlendirilmeleri gerekir. Psikotrop özelliği ile ilişkili olmayan toksisite araştırmaları (akut, subakut, kronik) mutagenez, karsinogenez ve teratogenez denemelerini de içerecek şekilde mutlaka yapılmış olmalıdır.

Bu arada ilacın farmasötik şekli ve stabilitesinin uygunluğu saptanır ve standart bir hale getirilir.Bu aşamada eczacı, kimyager, farmakolog, toksikolog gibi çok değişik bilim dallarından kişilerin bir arada çalışması söz konusudur.

Kimyacılar tarafından molekülün sentezi yapıldıktan ve bunun fizik özellikleri belirlendikten veya uygun yöntemler ile bitkiden ekstreler elde edildikten sonra ilaç adayının hayvanda in-vitro ve in-vivo araştırmalarına başlanır. Psikotrop

özellikleri belirleyebilmek için hayvan davranışları üzerine olan ekstrelerin ayrı bir önemi vardır. Buna rağmen hayvan üzerinde klinik anksiyolitik antidepresan ve antipsikotik etkiler tam olarak belirlenemez. Sadece öngörsel bir bilgi edinilir. Klinik öncesi değerlendirmeye tarama testleri ve toksisite deneyleri ile başlanır. Bundan amaç insanda göstereceği etkilerin hayvanda da oluşacağı varsayımıyla olası özelliklerini belirlemektir. Her ne kadar insan ile hayvan arasında organizma ve hastalıklar açısından belli ayrıcalıkların bulunduğu biliniyorsa da hiç tanınmayan bir maddenin doğrudan insan üzerinde denenemeyeceği kabul edilir. Bu şekilde ilacın farmakolojik ve/veya toksik etkileri ile farmakokinetik özellikleri (kan düzeyi, metabolizma, itrah vb.) ve doz sınırı gibi özelliklerini hayvanlarda belirlemek olasıdır.

Tarama Testleri

Bu testler yardımıyla ilaç olabilecek madde için öngörülen veya düşünülen özelliklerin var olup olmadığı anlaşılır. Böylece ilaç olabilme özelliği taşıyabilecek olanlar ayrılır. Tarama testleri doğaldır ki kısa sürede sonuç veren, ucuz ve öngörülen etki için özgül testler olmalıdır.

Psikotrop ilaçların deneysel olarak araştırılması bütün uğraşlara rağmen belli bir yöntem üzerinden yapılamamaktadır. Bunun nedeni var olan ve bilinen yöntemlerin hiç birinin kesin ve kliniğe yansıtılabilinecek sonuçlar verememesidir. Psikotrop ilacın etkinlik profilinin belirlenebilmesi için araştırıcı çok sayıda deneysel model üzerinde bu ilaç adayının etkilerini değerlendirmek durumundadır. Belirlenen "öngörüsel farmakolojik" etkinlik bu kez deney hayvanlarının doğuştan veya sonradan kazanılmış davranışlarında test edilerek bu farmakolojik etkinliğin sınırları belirlenmeye çalışılır. Bu davranışsal araştırmalara ek olarak yapılan elektrofizyolojik araştırmalar ve bilinen ilaçlar ile sinerjik ve antagonistik etkileşme deneyleri gerçekleştirilir.

Özet olarak ele alınan üç büyük deneysel yöntem grubu söz konusudur:
1) Sınıflandırma ve ayırma testleri
2) Özgül yöntemler
3) Ayrıştırma yöntemleri

1. Sınıflandırma ve Ayırma Testleri

Burada "global" davranış testleri ve "konfliktüel" davranış yöntemleri geçerlidir. Global davranış testlerinde genel görünüm, spontane hareketler, merak üzerine kurulan testler, denge refleksleri ve çeviklik testlerinin

araştırılması öngörülür. Spontan hareketlerde uygulanan ilacın uyarıcı veya depresse edici özelliğine göre kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırılan veriler, ilaç adayı ile ilgili önemli ipuçları verir. Ancak psikotrop özellikleri belirlemek için yetersiz kaldığından başka özgül testler de önerilmiştir.

Merak (araştırıcılık/exploring) üzerine kurulu testlerde anksiyolitik ve nöroleptik uygulanmış farelerin kontrol gruplarına göre daha az başarılı oldukları görülür. Bu ilaçlar farelerin bu tip hareketlerini kısıtlarlar.

Denge testleri, postür refleksleri ve haraketlerin koordinasyonu üzerine ilaçların etkilerini değerlendirme için uygulanır.

Konflikt (çelişkili) davranışlar, özellikle rinensefal ve limbik sistemi etkileyen psikotrop ilaçların araştırılmasında ve özellikle agressivite ve anksiyete değişikliklerini belirlemeye olanak veren testler olarak bilinirler. Anksiyolitik ve sedatif nöroleptikler agressif davranışları engellerler.

Bütün bu testlerin geçerliliği doğal olarak tartışmalıdır. Yeterli gözlem ve deneyim, bu testlerin sonuçlarının yorumunda çok önemlidir. Bununla beraber, tarama testleri olarak yardımcı deneysel modeller olarak kabul edilirler ve kullanılırlar.

2. Özgül Yöntemler

Psikostimülanları yatıştırıcılardan ayırdetmenin ötesinde bu yöntemlerden yararlanılarak psikotrop özelliklerin olabildiğince sınırlarının belirlenmesine çalışılır. Bu yöntemler psikofizyoloji ve koşullu reflekslerden oluşur. Psikotrop özellikli maddeler koşullu olan ve olmayan refleksleri değiştirirler. Ruhsal yatıştırıcı ilaçlar bu koşullu refleksi bozarlar. Hipnotik ve analjezik ilaçlar koşullu ve koşulsuz uyaran refleksini ortadan kaldırır. Nöroleptikler ise koşullu refleksin kaybolmasına neden olurlar.

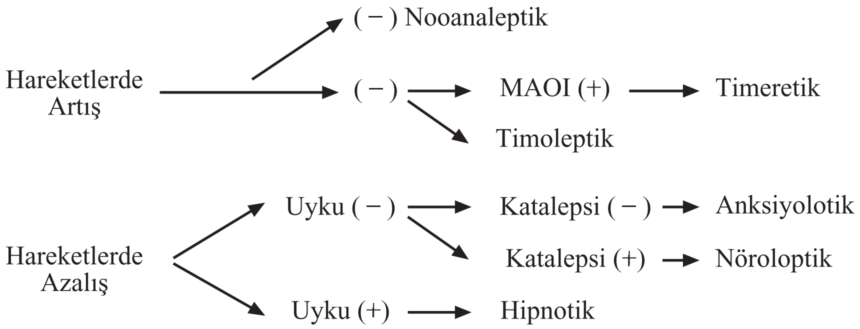
2.1. Farmakolojik Etkileşme Testleri:

Bu testler ile özgül antagonistik etkiler veya potansiyalizasyonun ortaya konması amaçlanır. Barbitüratların hipnotik etkisi, psikodepressör (ruhsal yatıştırıcı) ilaçlarla uzarken, nooanaleptikler ve psikostimulan ilaçlar ile kısalır. Köpekte kusma krizi, sıçanda çene kasılmaları, farede hipotermi ve vertikalizasyon gibi dopamin agonisti apomorfin ile oluşan davranışlar nöroleptikler ile engellenir. Monoamino oksidaz (MAO) inhibitörleri amfetamin grubu psikostimülanların toksisitesini arttırırlar. Amfetamin ile

oluşan lokomotor hiperaktivite ise nöroleptikler tarafından engellenir. MAO inhibitörleri ve imipramin, rezerpin ile oluşturulan göz kapağı ptozisini önlerler. MAO inhibitörleri, triptaminin subkonvülzif dozu ile hayvanlarda konvülziyon oluştururlar. Bu deneysel modellere sürekli olarak yenileri eklenmektedir.

3. Ayırdetme Yöntemleri:

Psikotrop ilaçların özellikleri ve etkileri birbirine çok benzerlik gösterir. Aşağıdaki şekilde görülebileceği gibi bir dikotomik analitik yaklaşım ile bu özellikleri ayırdetmek olasıdır (Şekil 1).



Şekil 1: Psikotrop özellik aranmasında dikotomik analitik yaklaşım.

Hipnotikler hareketi ve araştırıcı davranışı engelleyerek uyku oluştururlar. Apomorfin etkisini antagonize etmezler, koşullu refleksleri ortadan kaldırmazlar, göz kapağı ptozisi oluştururlar ve hipotermik etki göstermezler.

Nöroleptik ve anksiyolitikler ancak yüksek dozda uyku oluştururlar. Anksiyolitikler katatoni veya katalepsi oluşturmazlar; apomorfini antagonize etmezler. Nöroleptikler ise araştırmacı davranışı ve hareketi azaltma yanında apomorfinin etkilerini antagonize ederken amfetaminin etkilerini azaltırlar.

Nöroleptikler barbitürat uykusunu potansiyalize ederler, hipotermik etki gösterirler ve göz kapağı ptozisi oluştururlar. Bu ilaçlar ayrıca katalepsiye neden olurlar, koşullu refleksi ortadan kaldırırlar ve elektroansefalografide senkronizasyon gösterirler. Çoğu zaman sempatolitik ve parasempatolitik etkiler sergilerler.

Nooanaleptikler araştırıcı davranış ve hareketi arttırırlar, barbitürat uykusunu

kısaltır veya ortadan kaldırırlar. Öte yandan rezerpin etkilerini antagonize ederler.

Geleneksel antidepresanlar, antikataleptik, antirezerpinik etkili olmakla birlikte hareket üzerine fazla etkili değildirler. Rezerpin etkilerini ve klorpromazini antagonize ederler. Sedatif etkili antidepresanlar aynı zamanda barbitürat uykusunu uzatabilirler. Geleneksel antidepresanlar santral katekolaminerjik bir mekanizma ile farede yohimbin toksisitesini potansiyalize ederler. Timeretikler MAO'yu inhibe ederler.

Antidepresan ilaçlar fare ve sıçanda "ümitsizlik testinde" "zorlu yüzme" konumunda bulunan hayvanların hareketsizlik dönemi sürelerini kısaltırlar. "Öngörsel farmakoloji" tanımı psikotrop maddelerin klinik kullanımından önce deneysel olarak özelliklerinin ortaya konmasına yardımcı olan testlerin tümünü kapsar. Nitekim antipsikotik özellik, apomorfin ve amfetamin stereotipisi etkilerinin önlenmesi testine dayandırılır. Asteni ve somnolans gibi karşılaşılan ilk istenmeyen etkiler farede gergin tel testi ile gösterilebilir. Ekstrapramidal yan etkiler katalepsi/katatoni testi ile ortaya konabilir. Nörovejetatif yan etkiler, köpek kardiyovasküler sisteminde alfa adrenolitik etkiler araştırılarak meydana çıkarılabilir.

Toksisite Deneyleri

Tarama testlerinde başarılı bulunan maddeler bu deneylere tabi tutulur. Toksik etkiler fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal açıdan incelenir ve farmakolojik etki ile toksik etki arasındaki doz ilişkisi ve profili çıkarılır. Toksik etki ve farmakolojik etki doz ile ilişkili ise önemli olmayabilir. Ancak ufak dozlarda ve farmakolojik etki ile ilgisi olmadan bu toksik etki ortaya çıkıyorsa bu maddeler ile araştırmaya devam edilmez.

Toksisite deneyleri için üremesi kolay, bakımı sorun yaratmayan fare ve sıçan gibi kemiriciler ile köpek gibi memeli hayvanlar en çok kullanılır. Toksisite incelemeleri akut, subakut ve kronik uygulamalar şeklinde değerlendirilir. Akut toksisite incelemeleri uygulanan doz ile buna bağlı plazma düzeyi ve toksik etki şiddeti arasındaki ilişkinin saptanmasında en çok kullanılan toksisite deneyleridir. MD_{50} yani median letal dozun, farmakolojik etkinin uzantısı olması istenir. Diğer bir deyişle toksik etki farmakolojik etki ile ilişkili olarak ortaya çıkmalıdır. Daha sonra MD_{50}'den yararlanarak terapötik indeks bulunmaya çalışılır.

Subakut toksisite incelemeleri birkaç haftalık uygulamalar sonucunda ilacın olası toksik etkilerinin veya akut dönemde çıkmayabilecek toksik etkilerin araştırılmasına yönelik uygulamalardır.

Kronik toksisite denemelerinde en az üç ay en fazla iki yıllık bir süre uygulanır. Bilindiği gibi özellikle fare ve sıçan ömrü ancak bu kadar süreye imkan vermektedir. Kronik toksisite deneyleri bilhassa kısa süre ile insanda uygulanan ilaçlar için önemli olmazken uzun süre kullanılacak ilaçlar için çok önem taşıyan testlerdir.

Bu toksisite deneyleri dışında özel toksisite denemeleri de yapılır. Bunlar arasında teratojenik etki, kanserojenik etki, mutajenik etki ve fertilite üzerine olan etkiler araştırılır. Bunların dışında bu yeni maddenin olanaklar elverdiği ölçüde diğer ilaçlar ve besinlerle etkileşme olasılıkları da aranır.

Molekülün psikotrop özellikleri ile ilgili preklinik araştırmalar özgül şekilde değişik reseptör alttipleri (adrenejik, serotoninerjik, dopaminerjik, kolinerjik, histaminerjik ve GABAerjik vb.) üzerine olan etkileri, mekanizmaları ve yukarıda bildirildiği şekilde uyku ve uyanıklık üzerine etkileri ve davranış testleri ile ilgili özelliklerinin belirlenmesi şeklinde yapılır. Bunlardan elde edilen veriler molekülün klinik araştırmalarını yönlendirir.

Psikoaktif ilaçların esas etki yeri santral sinir sistemi olduğuna göre özellikle beyin fizyolojisi ve kimyası, sinirsel gelişim ve işlevler, öğrenme ve davranış üzerine olan etkilerin araştırılması gerekir. Özellikle çocuklarda kullanılacak ilaçlarda beyin DNA, RNA ve protein içeriği üzerine olan etkilerin gelişme sırasında araştırılması gerekir. Bu tür araştırmaların uzun süreler gerektirmesi nedeni ile bazılarının (standart toksisite, büyüme ve gelişme üzerine etkiler, farmakoloji ve farmakokinetik vb.) tamamlanması sonrası özel testlerin sonuçları beklenmeden ilk klinik çalışmalara başlanabilir.

İlginç olan psikotrop ilaçların klinik öncesi denemelerinde kullanılan testlerin bu ilaçların klinik etkileri gözlendikten sonra geliştirilmiş olmasıdır. Psikofarmakoloji tarihçesine bakıldığında bu bilim dalının kurulmasında öncülük eden ilaçların etkilerinin öncelikle klinikte belirlendiği, sonrasında da bunlara dayanılarak hayvansal modeller geliştirildiği görülür.

KLİNİK DÖNEM

Preklinik dönemde elde edilen bilimsel veriler yanında bu molekül ile ilgili

ekonomik olanak ve olasılıklar (firmanın ayırabileceği bütçe, pazar payı ve rakip moleküller vb.) dikkate alınarak insan üzerindeki klinik araştırmaların yapılıp yapılmayacağına karar verilir.

Klinik öncesi değerlendirme dönemini aşan madde geniş kitlelerce kullanımına geçmeden önce sağlam gönüllüler ve hasta insanlar üzerinde denenmelidir. Bu konu klinik farmakolojinin en önemli uğraş alanını oluşturur.

Klinik değerlendirme döneminde yapılan denemelerin amacı:

a) İlacın uygun endikasyonda etkinliğini kanıtlamak,
b) istenmeyen etkilerini belirlemek,
c) aynı endikasyondaki diğer bilinen ilaçlar ile karşılaştırmasını yaparak yarar/zarar oranını belirlemek, şeklinde ifade edilebilir.

İlaç ile ilgili klinik araştırmalar, metodolojisi kesin sınırlar ile belirlenmiş bir teknik ile tasarlanan ve sağlıklı veya hasta gönüllü insanlar üzerinde bir ilaç adayının etkilerini olabildiğince objektif ölçüler içinde ortaya koyma amacı güden çalışmalardır.

İlaçla tedavinin belli bir klinik endikasyonda etkinliğinin değerlendirilmesi sonucu elde edilen verilerin önemi dikkate alındığında çok iyi belirlenmiş sıkı kurallar çerçevesinde gerçekleştirilmesi kaçınılmazdır. Bu kurallar uluslararası kabul görmüş ve sürekli gözden geçirmelerle iyileştirilmiş olarak gelişmiş ülkelerin sağlık otoritelerinin sorumluluğu ve denetimi altında uygulanır.

Biyomedikal araştırmalara katılan bireylerin korunmasına yönelik girişimler bütün toplumlarda özellikle Helsinki Bildirgesi'nden sonra sürekli gündemde kalmıştır. İnsanın refahı, esenliği, huzuru ve mutluluğu için gerekli olan bazı araştırmalar da ancak insanlar üzerinde gerçekleştirildikten sonra bilimsel olarak kabul edileceğine göre bu araştırmalar kaçınılmaz olmaktadır. Bu durumda bu tür araştırmaların sınırlarının belirlenerek belli yasalar ve yönetmelikler çerçevesinde yapılmasının sağlanması gerekir.

Ülkemizde de bu kurallar "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik", "Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi", "İyi Klinik Uygulamaları (İKU)" ve "İyi Laboratuar Uygulamaları (İLU)" bünyesinde şekillenmiştir. Bu kurallara göre yapılması tasarlanacak klinik araştırmaların öncelikle klinik araştırma protokolünün hazırlanması gerekir. Klinik araştırma protokolü, konu ile ilgili yayınları özümsemiş, bu çerçeve içinde amaç ve hedefi tanımlamış, buna ulaşmak için uygulanacak yöntem ve gerekli koşulları belirlemiş ve

araştırmanın yürütülmesinin ve sonuçlandırılmasının her türlü denetim ve güvencesi dikkate alınarak en ince ayrıntısına kadar araştırmanın tasarlandığı yazılı belgedir. Bu kurallar çerçevesinde hazırlanan protokol esas alınarak gerçekleştirilen klinik araştırmaların sonuçlarının gerçekliği, güvenirliği ve objektifliği ile endikasyon ve kullanım özelliklerinin validasyonu etik kurulların denetimi ve izlemesi ile güvence altına alınmıştır.

Klinik araştırmalar 4 dönem altında incelenir:

Faz I çalışmaları sınırlı sayıdaki (en fazla bir kaç onluk grup) sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılır. Önceki açık çalışmaları daha sonra kontrollü çalışmalar takip eder. Önceleri tek doz halinde uygulanan molekülün daha sonra doz arttırılmak ve yinelenmek sureti ile klinik ve paraklinik özellikleri ve ilaca karşı dayanıklılık parametreleri belirlenir. Bu dönem çalışmaları hayvanlardaki denemelerden sonra ilaç adayının ilk kez insana uygulandığı araştırmalar olarak özel bir dikkat ve bu konuda yeterlilik ve yetkinlik gerektirir. Verilebilecek ilk dozun saptanması çok önemlidir. Hayvansal deneylerde belirlenen doz, vücut ağırlığı dikkate alınarak, insana uygulanacak dozun saptanmasına yardımcı olur. Ancak başlangıçta bu dozun sadece %1-2'si verilerek denemelere başlanır ve yavaş yavaş arttırılır. Genelde başlangıçta her bir olgu için tek bir doz uygulaması ile yetinilir veya aynı olguya ikinci bir doz uygulanacaksa iki uygulama arasında uzunca bir süre bulunmasına dikkat edilir. Bu arada yapılan farmakokinetik araştırmalar hastalara uygulanabilecek dozların belirlenmesine yardımcı olur. Farmakokinetik sabiteler ve olası metabolitleri belirlenir, olumlu sonuçlar bir sonraki döneme geçişe izin verir.

Faz II çalışmaları, molekülün ilk olarak hastalara uygulandığı dönemdir. Bu dönem için seçilen ve bilgilendirilmiş onayı alınmış gönüllülerin çok homojen bir grup oluşturmasına ve başka bir patoloji taşımamalarına dikkat edilir. Araştırmalar önce açık (faz II a) sonra plasebo kontrollü ve/veya referans bir ilaç ile paralel çalışmalar (faz II b) şeklinde gerçekleştirilir. Burada araştırmalar etkinlik ve bu endikasyondaki optimal pozolojiyi belirlemeye yöneliktir. Bunlara farmakokinetik araştırmalar ve ilaca dayanıklılık testleri de eklenir.

Faz III çalışmaları daha çok kontrollü çalışmalar şeklinde birçok merkezde aynı anda yapılırlar. Gönüllü sayısı daha çok ve daha çeşitlidir. Uygulama süreleri daha uzundur. Bu dönem çalışmaları molekülün kısa ve orta vadeli etkinliğini, ilaca dayanıklılığı, yan etkileri, etkileşmeleri ile olası bir fizik veya psişik bağımlılığı belirlemeye yönelik çalışmalardır. Faz III çalışmaların amaçları şöyle ifade edilir:

a) Araştırılan ürün, önerilen endikasyonlarda plasebo'dan daha etkili bulunmalıdır.
b) Araştırılan ürün referans ilaçtan daha etkili veya en az onun kadar etkili bulunmalıdır.
c) Oluşan yan etkiler sayı, tür ve şiddet açısından kabul edilebilir sınırlar içinde bulunmalıdır.

Daha sonra yine bu dönem içinde minimal etkin dozu belirleme ve optimal dozu teyid etme ve uzun vadeli etkinliği test etme şeklinde çalışmalar da yapılır.

Faz II ve Faz III araştırmalarının kalite kontrolü ve kalite güvencesi açısından izlenmesi (destekleyici tarafından) ve yoklamasının (gerektiğinde düzenleyici makamlar tarafından) yapılması İKU gereği olarak yerine getirilir.

Bu dönemi de başarı ile bitiren molekülün dosyası, ilaç ruhsatı almak üzere düzenleyici makamlara sunulur. Bu dönemlerin sonuçlarına göre ilacın ruhsatlandırılması için başvuru yapılır. Bir ilacın ruhsat alabilmesi için yeterince güvenilir ve etkili olduğuna dair yeterli kanıtların var olması gerekir. Ruhsatı alınan ilaç artık geniş kitlelerin kullanımına sunulabilir.

Son zamanlara kadar ilacın ruhsat aldıktan sonra herhangi bir denetime tabi tutulmasının gerektiğine inanılmazdı. Ancak, sınırlı sayıda da olsa bazı ilaçların geniş kitlelerde kullanılırken çok sayıda ve de onarılması olanaksız ciddi yan etkiler oluşturması hatta ölümlere neden olması ilaçların ruhsat aldıktan sonra da denetime tabi tutulmasının uygun olacağı sonucunu ortaya çıkarmıştır.

Faz IV çalışmaları, pazarlama sonrası denetim çalışmalarını kapsar. Amacı elde edilen bilgilerin (endikasyon, pozoloji, farmakokinetik, farmasötik şekil vb.) teyidine ve olası advers etkileri belirlemeye yöneliktir. Bu dönem ilacın yaşamı boyunca devam eder.

İlaç uygulamasında karşılaşılan sorunların takibi, sorumlu nedenlerinin saptanması, tanınması, kaydedilmesi ve ilgililere duyurulması konuları dördüncü dönemin en başta gelen uğraşlarıdır. Bu dördüncü dönem çalışmalarına ilaç izlemi veya farmakovijilans gibi isimler verilir. Aslında ilaçlar yararlı etkileri için kullanılmak istenir. Ancak herkese etkili ve tamamen zararsız ilacın olmadığı da kabul edilmelidir.

İlaç uygulamasında ilaçtan beklenen etkiler (terapötik, diagnostik, koruyucu, prognostik gibi) yanında arzu edilmeyen etkiler (yan etki, advers etki, toksik

etki) de söz konusu olabilir. Bu arzu edilmeyen etkiler niteliği gereği hayvanda saptanamayabilen etkiler olabilir. İnsanda oluşan bir metabolite bağlı olarak gelişebilir. Ancak uzun süre kullanımdan sonra da ortaya çıkabilir veya ender görülüyor olabilir. Bu nedenlerle bu arzu edilmeyen etkiler hayvan deneylerinde veya klinik denemeler dönemlerinde ortaya konamayabilir.

Ruhsat almış bir ilaç genelde bilgi ve deneyim açısından farklı düzeylerdeki hekimler tarafından geniş kitlelerde çoğu zaman kompleks patolojilerde ve hatta diğer ilaçlar ile birlikte kullanılır. Bu nedenle ancak bu dönemde ilacın iyi ve kötü yanları hakkında tam bir bilgi edinilebilir.

Klinik Değerlendirmede Kontrollü ve Açık Çalışmalar

Kontrollü çalışmalar denince en azından iki tedavi şeklinin karşılaştırıldığı çalışmalar anlaşılır. Karşılaştırma plasebo veya referans olarak seçilmiş ilaca karşı yapılır. Etkinlik farkı küçük olduğu oranda bunun ortaya konması zorlaşır. Etkinliği araştırılan tedavi grubunun uygulanacak dozu, uygulama yolu ve süresi gibi özellikleri önceden belirlenmiş ve doğrulanmış olmalıdır. Bununla beraber araştırma amacına göre sabit dozlar (daha çok yeğlenir) veya değişken dozlar kullanılarak (örneğin, ilaca dayanıklılık, vücut ağırlığı ve tedaviye yanıt gibi kriterlere dayandırılarak) da gerçekleştirilebilir.

Karşılaştırılacak tedavi plasebo olabileceği gibi araştırmanın hedefine göre referans bir ilaç da olabilir. Psikotrop ilaçlarda plasebo ile karşılaştırma özellikle farmakodinamik profili ortaya koyma açısından büyük önem taşır. Referans ilaç, araştırılan endikasyonda etkinliği daha önce net olarak kanıtlanmış ilaçtır. Ancak referans ilacın, böyle bir karşılaştırılmalı araştırmada seçilecek uygulama dozu araştırılan ilacınki ile aynı güçte olmalıdır. Böyle bir karşılaştırmalı çalışmada olgulara uygulanabilecek ek tedaviler araştırmaya başlanmadan protokolde titizlikle belirlenmeli ve olgu rapor formuna işlenecek şekilde tasarlanmalıdır. Sonuçlar üzerinde etkili olması olası tedaviler önceden yasaklanmalıdır.

Kontrollü araştırmalarda örnek büyüklüğü, araştırılan tedaviler arasındaki farkı doğrudan ortaya koyabilecek olasılığı belirler. Bir araştırma planlanırken her zaman gündeme gelen ne kadar denek gerektiği sorusu önemlilik seviyesi, etki büyüklüğü ve güç ile ilişkilidir. Doğru sıfır hipotezini red etme olasılığı olan önem seviyesi, tip I hata olarak bilinir ve α ile gösterilir. Diğer taraftan, gerçekte yanlış olan sıfır hipotezini red etme olarak tanımlanan tip II hata ß ile gösterilir ve (1-ß) değeri testin gücü olup yanlış olan sıfır hipotezini red etme olasılığıdır.

α

α ve ß seviyeleri belirlendikten sonra, örnek büyüklüğünü belirlemek için etki büyüklüğünün tayin edilmesi gerekir. Etki büyüklüğü gruplar arasındaki fark veya ilişkinin gücünü gösterir. Tedavi grupları arasındaki sonuçlarda bulunan farkın büyüklüğü önemli bir parametredir. Gerçekte sonuçlar arasındaki bulunmaya değer farkın ne olduğuna karar vermek, örnek büyüklüğü belirlemedeki en zor aşamadır. Bu genellikle, "tedavi sırasında klinisyen için hangi fark önemlidir?" sorusu şeklinde ifade edilir. "Hasta için ne düzeyde bir etki farklılığı, daha pahalı veya daha büyük yan etkileri olmasına rağmen, bu tedavinin uygulanmış olmasını kabul edilebilir gösterir?" sorusu da bu aşamada yanıtlanması gereken önemli bir noktadır.

İdeal olarak α ve ß olasılıklarının çok büyük olması istenir. Ancak bu iki değer arasında, biri artarken, diğerinin azalması şeklinde bir ilişki vardır (örnek büyüklüğünün arttırılması örneğin, daha fazla veriyi kapsamasını sağlar, bu da her iki hatayı azaltabilir). Ele alınan herhangi bir test için α sabit tutulur ve örnek büyüklüğü artırılırsa ß küçültülebilir. Örnek büyüklüğü belirlenirken, zaman ve maliyet gibi önemli iki faktörü de göz önünde bulundurarak, α ve ß hata olasılıklarını kabul edilebilir seviyede tutmakta yarar vardır. Bu değerler araştırmanın yapısına bağlı olarak, genellikle α için 0.01 ile 0.1 düzeylerinde tutulurken, ß için 0.05 ile 0.20 aralığında seçilir. Ayrıca incelenen değişkenin özelliği olan varyasyonun da örnek büyüklüğünü belirlemede önemli rolü vardır. Varyasyonu küçük olan bir değişkendeki farklılığı ortaya koyabilmek için daha az sayıda örneğe ihtiyaç duyulur.

Gönüllülerin Seçimi

Araştırmanın hedefine yönelik olarak gönüllülerin özellikleri (yaş, cins, yatan veya ayaktan hasta, sigara/kahve kullanımı vb.) protokolde belirlenir. Dahil etme ve dışlama kriterleri iyice tanımlanarak olabildiğince homojen bir grup oluşturulur. Böylece farklı ilaçları alan hasta grupları arasındaki etkinlik farkının açık bir şekilde ortaya konması amaçlanır. Dahil etme kriterleri DSM - IV veya ICD-10 tanı sınıflamalarına göre belirlenir. Dışlama kriterleri araştırmanın amacına yönelik olarak değişebilir (başka psikiyatrik hastalıkların bulunması, birlikte uygulanan tedaviler, kontrendikasyonlar gibi). Ancak gerek dahil etme, gerekse dışlama kriterlerinin olabildiğince, özgül, duyarlı ve tekrarlanabilir olmasına dikkat edilir. Klinik araştırmalar yatarak veya ayaktan tedavi görecek erişkin erkek veya kadın (doğurganlık potansiyeli olmayan) hastalar üzerinde protokol amacına uygun olarak yapılabilir. Araştırmaya dahil edilen hastalar, ilacın güvenliliğini belirleme açısından özellikle izlenmelidir.

Erken klinik araştırmalarda (faz I, faz II) çalışmaya dahil edilen hastaların klinik gözlemlerinin, laboratuar testlerinin ve çalışma sonuçlarının yanlış yorumuna olanak tanımayacak şekilde ek tedavisi olmayan ve başka bir patolojisi bulunmayan hastalardan seçilmesine özen gösterilmelidir. Hastaların faz II çalışmalarında yaş, cins ve vücut ağırlığı ile tedavi koşulları açısından homojen bir grup oluşturmasına dikkat edilir. Psikotrop ilaç araştırmalarında hasta seçimi kriterleri iki nedenle itina ile belirlenmelidir:

a) Yeni bir ürünün plasebo veya referans ilaç ile karşılaştırılmasında güvenilir ve geçerli sonuçların elde edilmesi olasılığını ve örneklerin homojenliğini arttırmak için,
b) Klinik araştırmaların sonuçlarının genelleştirilerek günlük tedavi uygulamasına yansımasını sağlamak için klinik olarak ilgili popülasyonu temsil ettiği güvenini oluşturacak hasta özelliklerinin uygun tanımını yapmak için.

Diğer taraftan örneğin antidepresan ilaçların değerlendirilmesinde önemli sorunlardan biri depresyon teriminden ne anlaşıldığının açıklığa kavuşturulmasıdır. Depresyon bir semptom olarak birçok klinik koşulda (kronik medikal hastalıklar, postpartum, koroner hastalık vb.) ortaya çıkabilir veya bir sendrom olarak depressif duygudurum ve yanısıra birçok sayıda semptomun yer aldığı klinik bir tablo şeklinde olabilir. Antidepresan ilaç değerlendirmesinde bütün bu özelliklerin hasta kabulü ve seçimi açısından protolde çok net bir şekilde tanımlanması gerekir.

Hipnotik ilaçların klinik değerlendirilmesinde uygulanabilecek yönteme göre yatan veya ayaktan hastalar kullanılabilir. Hastalar genelde yatacak olanlardan seçilir. Uykuya dalma, uykuyu sürdürme güçlüğü, erken uyanma veya bunların bir arada bulunduğu değişik uyku bozukluğu çeken hastalarda çalışmaya dahil edilebilmek için ayrıca tıbbi açıdan stabil olma, ilave ilaçlar kullanılıyorsa bunların hipnotik ilaç ile etkileşmememesi, hepatik ve renal işlev bozukluğu, kardiyopulmoner dekompansasyon ve ilaç allerjisi gibi özelliklerin bulunmaması gerekir. Ayrıca alkol ve madde bağımlılığı, mental retardasyon, psikoz geçmişi, başka hipnotik ve santral sinir sistemini etkileyen ilaçları kullanma dahil edilmeme kriterleri olarak kullanılır.

Hipnotik ilaçlar ile Faz III çalışmalarında daha genişletilmiş heterojen bir grup oluşturulabilir. Kronik ve şiddetli uyku bozukluğu olanlar genelde nöroz, kişilik bozukluğu, kronik anksiyete ve karışık anksiyete/depresyon tanısı olanlardır. Bunlarda etkinliği belirlenen ilaç adayı, organik ve işlevsel bozukluğu olan ve birlikte diğer tedavileri gerektiren hastalarda etkinlik ve güvenlik açısından araştırılır.

Anksiyolitik ilaçların klinik değerlendirilmesinde "anksiyete" terimi belirgin anksiyete durumları için kullanılır. Bu durumlar şöyle sıralanabilir: Subjektif deneyimler (sinirlilik, gerginlik, panik vb.), müsküler ve motor olaylar (kas ağrısı, tremor, akatizi vb.), otonomik olaylar (taşikardi, boğulma hissi, terleme ve ağız kuruluğu vb.). Anksiyolitik özelliğin değerlendirildiği klinik araştırmalara dahil edilecek hastalar ilk iki grubun kriterleri yanında ek olarak üçüncü gruptan en az üç tane kriteri de taşımalıdır. Bunlara göre "ılımlı" veya "şiddetli" anksiyete tanımı yapılabilir. Bütün bu düşüncelerin protokol tasarımında yer alması gerekir.

Antipsikotik ilaçların klinik araştırmasında hasta seçimi çocuklar ve erişkinlerde farklılıklar taşıyabilir. Bazı psikolojik rahatsızlıklar çocuklukta başlayıp erişkin dönemde aynen devam edebilmektedir. Ancak bazı rahatsızlıkların da çocukluk dönemine özgül olduğu ve erişkinde eşdeğerinin bulunmadığı bilinir. Örneğin infantil otizm ve özgül gelişim rahatsızlıkları buna örnektir. Böyle olunca çocuklukta ve erişkinde bazı hastalıkların benzer farmakolojik ajanlara aynı yanıtı vereceğini veya erişkinde elde edilen verilerin aynen çocuklar için de geçerli olacağını öngörmek olası değildir. Aynı durum rahatsızlık içerikleri ile de gündeme gelmektedir. Çocukta normal davranış olarak kabul edilen bazı durumlar, erişkinde psikiatrik semptom olarak değerlendirilebilmektedir.

Bu çerçevede göz önüne alınması gereken durumlar ve özellikler için açık çalışmalarda ileri sürülen hipotezlerin sınanması ancak kontrollü çift-kör çalışmalarla olasıdır. En azından bazı faz II çalışmalarda araştırılacak yeni ilaç etkinliğinin plasebo kontrollü çalışmalarla araştırılması uygun olur. Diğer çalışmalar referans ilaca göre yapılmalıdır. Kontrollü çalışmalarda paralel gruplar, çapraz desen ve diğer tasarımlar uygulanır. Referans ilaç karşılaştırmalarında daha büyük örnek grupları gerekir.

Randomizasyon

Kontrollü klinik çalışmaların vazgeçilmez temel yöntemlerinden biridir. Randomizasyon, belli bir olguya uygulanacak tedaviyi tesadüfi olarak belirleyen piyango yöntemidir. Değişkenliğin kontrol edilemeyen etkenlerinin tesadüfi dağılımını sağlayarak farklı gruplardaki karşılaştırmayı garanti altına alma amacına yöneliktir. Amacı tedavinin seçimi sırasında olası yanlılığı (taraf tutmayı) en aza indirmektir. Bu istek, dağılımı belirleyen "randomizasyon kodu" yardımı ile gerçekleştirilir. Basit açık çalışmalarda da uygulanabilen randomizasyon daha çok çift-kör yöntemi ile gerçekleştirilen klinik

araştırmalarda önem kazanır. Burada randomizasyon kodu, körlük özelliğinin sürdürülmesini güvence altına almakta yararlı olur. Randomizasyonun bir dereceye kadar klinik araştırma sonuçlarının düzenleyici makamlar tarafından kabul ve dikkate alınmasını etkileyici bir rolü vardır. Doğaldır ki karşılaştırmalı bir klinik araştırma sırasında dahil edilen olguların çok basit olarak sırası ile tedavilerden birini ve diğerini alacak olması kabul edilebilir bir yöntem olarak öngörülemez.

Kontrollü bir çalışmada randomizasyonun avantajları şu şekilde sıralanabilir:

1. Olguların değişik tedavi gruplarına dağılımı sırasında, araştırıcının bilinçli veya bilinçsiz olarak taraf tutma eğilimini azaltır.
2. Sonuçların analizi sırasında bazı özgül istatistik yöntemlerin kullanılmasına olanak sağlar.
3. İlaç geliştirilmesi sırasında ilacın etkinliği ve/veya zararsızlığını objektif olarak değerlendirmeye yardımcı olur.
4. Olgu ve/veya araştırıcı için karşılıklı olarak ilaç seçiminde gizliliğin sağlanmasına yardımcı olur.

Klinik araştırmalarda uygulanan değişik randomizasyon yöntemleri bulunmaktadır.

Psikotrop İlaç Klinik Araştırmalarında Plasebo Kullanımı

Tedaviye eşlik eden psikolojik etkileri denetlemek veya gerekiyorsa bu etkileri ortaya koymak için ilaç yerine kullanılan farmakolojik açıdan etkisiz maddeye "plasebo" denir. "Plasebo etki" ise özgül olmayan ve her türlü farmakolojik etkiden bağımsız tedavi edici etkidir. Kendi kendine telkin veya karşıdakinin telkini sonucu gelişir. Bu etki hastanın kendi inancı, hekimin inancı, çevre etkisi, hasta - hekim ilişkisi, uygulama yolu ve ilacın görünümü gibi değişik etkenlere bağlı olarak gelişir. Plaseboya yanıt verenler olduğu gibi yanıt vermeyenlerin de bulunduğu bilinir. Klinik yarar sağlayan etkinliği bulunmayan bir ilacın ruhsat alması düşünülemez. Bu nedenle klinik araştırmalar, belli bir endikasyonda tedavi edici etkinliği tartışmasız bir şekilde gösterecek sonuçları ve ilaç ile ilgili kesin pozolojiye ait verileri ortaya koymak zorundadır.

Araştırmalarda plasebo, herşeyden evvel yeni bir ilacın etkinliğini kanıtlamak için kullanılır. Plasebo kontrollü klinik araştırmalarda plasebo etkisi ile araştırılan ilacın etkisi karşılaştırılarak ilaç adayının hızlı bir şekilde değerlendirilmesine çalışılır. Gerçekten de psikotrop ilaç klinik araştırma protokolleri içinde yeni ürünün özgül etkinliğini kanıtlayabilecek olanlar

arasında plasebo kontrollü çalışmaların ayrı bir yeri vardır. Bu bakımdan yeni psikotrop ilacın etkinliğinin kanıtlanması için plasebo kontrollü çalışmaların yapılması özellikle istenir. Plasebo etkinin gücü en iyi çift–kör deneme desenlerinde ortaya konabilir. Bu desen paralel gruplar şeklinde tasarlanabileceği gibi kullanılacak ürüne göre araştırmanın herhangi bir safhasında da olgu ve/veya araştırıcının körlüğü devam ederken de uygulanabilir.

Eğer belli bir hastalık için, referans kabul edilebilecek bilinen bir tedavi yoksa burada uygulanan ilacın etkinliğinin kanıtlanması daha da önem kazanır. Bu etkinin ancak plasebo ile birlikte araştırılması sonrası açıklığa kavuşması olasıdır. Plasebo kullanımı, hem özgül etkinliği belirlemede, hem de ilacın yan etkilerini ölçmede yararlı olur. Tedavide amaç, her hastaya en uygun tedaviyi vermek olmasına karşın, plasebo verilenlerin tedaviden yararlanamaması söz konusu olmaktadır gibi bir ön yargıdan önce konunun irdelenmesinde yarar vardır. Hasta açısından yeni bir ilacı denemek onun hoşuna giderken böyle bir plasebo karşılaştırmalı araştırmada etkin ilacı kullanma şansı, gruplar arasında sadece %50 olmaktadır. Bilgilendirilmiş gönüllü olurunda bildirilmiş olmasına rağmen bu olasılığın varlığı hastaların çalışmayı sonuna kadar sürdürmelerini engelleyebilmektedir. Plasebo alan hastalar non-spesifik tedaviyi algılayamadıklarından onlar için bu tedavi hep riskli karşılanmaktadır. Çoğunda araştırıcı da kör olduğu için bu rahatsızlık daha fazla belirginleşmektedir.

Araştırmalarda plasebo kullanılması ile ilgili tartışmanın en büyük nedeni, etkin olmayan plasebo kullanımının hastaları etkin tedaviden yoksun bırakmasının ne derece etik bir yaklaşım olduğudur. Ayrıca plasebo kullanımının hastalıklarının daha fazla kötüleşmesine neden olabileceği gerçeği ayrı bir sorun yaratmaktadır. Psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde şu üç seçeneğin rol oynadığı yadsınamaz:

1. Özgül tedavinin hastalığı iyileştirmesi
2. Hastalığın spontan iyileşmesi
3. İlacın plasebo etkisi

Aslında etkisiz olduğu varsayılan plasebo uygulamasının, sadece inert bir madde ile hastanın tedavi edilmeden oyalanması olmadığı kabul edilmelidir. Her ne kadar plasebo yanıtında hekim davranışı ve hastanın yaklaşımı önemli ise de, plasebo verilenler ister istemez dikkate alındıklarının bilincinde olarak, ilgi ve destek görerek ve güven kazanmış olarak araştırmaya katılmaktadılar. Bu ilgi ile hastalığının geçeceğine inandırılması bir yönü ile kognitif davranışsal tedavinin temelini oluşturabilir. Diğer taraftan plasebo uygulaması non-spesifik

her türlü tedaviyi içeren bir yaklaşım olmaktadır. Bu nedenle de hastanın alıcı olduğu oranda plasebo etkinin ortaya çıkması kaçınılmazdır.

Psikiyatrik hastalıklarda plasebo etki daha belirgindir. Bu açıdan bütün bu tartışmalara rağmen ilaç adaylarının plaseboya karşı etkinliğinin araştırılması özellikle psikiyatrik hastalıklarda daha da önem kazanmaktadır. Bu durum psikotrop ilaçların tümü ve özellikle antidepresan ilaçlar için daha da geçerlidir. Depresyonda plaseboya hasta gruplarına göre %30-50 arasında yanıt alındığı düşünülürse özellikle antidepresanlar ile tedavide plasebo ile karşılaştırmanın gerekliliği net olarak ortaya çıkmaktadır.

Araştırmalarda plasebo kullanılmasının en önemli nedeni bu uygulamanın internal validasyonu sağlamasıdır. Daha önceki araştırmalardan elde edilen veriler yeterli bir kontrol grubu olarak kullanılamadıklarından plasebo kontrollü çalışmalar araştırılan maddenin gerçek farmakolojik etkinliğinin ortaya konması için vazgeçilmez yöntemler olarak kabul edilir.

Tedavi etkinliğinin değişken olması, plasebo yanıtının yüksek olması ve ilacın etkinliğinin fazla yüksek olmaması özellikle plasebo kontrollü çalışma yapılmasını gerektirir. Gerçekten de ilacın etkinliğinden emin olabilmek için plaseboya karşı beklenen ve gözlenen yanıtın farmakolojik yanıtla karşılaştırılması gereklidir. Böylece plasebo ve ilaç karşılaştırılmasında diğer etkenlerin dışlanması mümkün olabilmektedir.

Plasebo kullanımı hastalığın doğası ile ilgili endişeleri özellikle de iyileşmenin bununla ilgili olup olmadığını ayırt etmeye yardımcı olduğu gibi, araştırmanın plasebo kontrollü olması, örneğin, depresyon belirtilerinin (özellikle somatik belirtiler) ilacın olası yan etkilerinden ayırd edilmesi açısından da yararlı olmaktadır. Bu nedenle, özellikle psikiyatrik endikasyonlarda yapılan ilaç araştırmalarında plasebo kullanılmasının ayrı bir önemi olduğu ortaya çıkmaktadır.

Özellikle referans olarak kullanılmak istenen ilacın etkisi plasebodan çok az farklı bulunduğu, araştırılacak ilacın doz/yanıt ilgisinin ortaya konulamadığı, belirlenen endikasyonda dalgalanmalar ve spontan iyileşmeler görüldüğü durumlarda ilacın etkinliğinin saptanması için plasebo kontrollü klinik araştırmalar kaçınılmaz olmaktadır. Sonuç olarak klinik araştırmalarda plasebo araştırıcının ve/veya olgunun önyargısını, hastalığın spontan iyileşme veya alevlenmesini veya değişikliğini ve hastalığın tedavisi sırasında oluşan anomalileri denetlemek için kullanılır.

Diğer taraftan depresyonda bir ilaç adayının referans ilaçlar ile karşılaştırmalı klinik araştırmasının yapılıp terapötik eşdeğerliğinin aralarında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadığı gerekçesine dayandırılarak ileri sürülebilmesi olası değildir. Kaldı ki bunun bir başka zorluğunun depresyonda var olan yüksek plasebo yanıt hızı olduğu bilinir. Ayrıca bu tip araştırmaların anlamlı olabilmesi için geniş bir örnek sayısı gerektirdiği de göz ardı edilemez. Bu nedenle bilimsel olarak erken araştırma dönemlerinde uygun bir etkinlik eşdeğerliği araştırmasının randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü olması gerektiği kabul edilir. Plasebo karşılaştırmasının bir başka yararı araştırılacak ürünün advers (ters) ilaç reaksiyonlarının hastalık görünümlerinden ayırt edilmesine olanak tanımasıdır.

Bu çerçevede genelde araştırılan yeni bir ilaç için iki plasebo kontrollü çalışma yeterli sayılmaktadır. Ancak etik engeller ve uygulama zorlukları söz konusu ise bir plasebo kontrollü çalışma da yeterli sayılabilmektedir. Bununla beraber, ikiden fazla plasebo kontrollü çalışma etik açıdan mahzurlu kabul edilir.

Plasebo Uygulamasında Etik Zorluklar

Plasebo kontrollü çalışmaların etik olarak değerlendirilmesi kolay değildir. Aslında plasebo ölüm veya sakatlığa veya başka zararlara neden olmayacak zararsız bir uygulama olmakla birlikte, bazı endikasyonlarda plasebo uygulamasının etik olarak kabul edilebilmesi zordur. Şiddetli depresyon, depresyonla birlikte davranış buzukluğunun da bulunduğu durumlar ve ağır mani nöbeti plasebo kullanımı açısından etik sorun oluşturan durumlara örnek verilebilir.

Etik açıdan plasebo kullanılabilmesi ve buna onay verilebilmesi için iki durumun açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Birincisi, araştırılan hastalığın etkin bir tedavisinin olmadığı durumdur. Bu durumda plasebo uygulaması etik açıdan tartışılmadan kabul edilmektedir. İkinci durum ise hastalığın başka ilaçlar ile etkin tedavisinin olduğu durumlardır. Bu durumda plasebo uygulaması tartışılmadan kabul edilmek durumunda değildir. Etik açıdan bu uygulamanın gerçekleştirilebilmesi için bilimsel zorunluluklar ile etik gerekliliklerin dengesinin sağlanması gerekmektedir. Etik gereklilikler hastalığın şiddetini, tedavi şansının kaybolmasını, öngörülebilecek ciddi sonuçların varlığını, plasebo altında intihar riskinin bulunduğu bir hastanın geleceğini veya çok basit olarak etkin tedavinin yokluğunda oluşabilecek yaşam kalitesi düşüklüğü gibi durumları göz ardı etmemeyi gerektirir. Böyle durumlarda karar verilmesi etik açıdan zor olabilir ve değişik düşüncelerin uzmanlar tarafından tartışılmasını gerektirir.

İlk bakışta depresyonun akut epizodlarının tedavisi için plasebo kullanılması etik olarak kabul edilebilecek bir durum değildir. Bununla beraber, Avrupa Birliği üç nedenle böyle bir plasebo kullanımını onaylamaktadır:

a) Etkinliği tartışmasız olarak ortaya konamamış bir ürüne ruhsat verilmesini onaylamak etik olarak ve halk sağlığı açısından olası değildir.
b) Referans ilaç ile karşılaştırmanın geniş bir hasta sayısını gerektirmesi ve plasebo ile karşılaştırma olmazsa daha büyük bir hasta sayısında tedavi yetersizliği sonucunu doğuracaktır.

Bu nedenle plasebo karşılaştırması sadece araştırmanın olumsuz sonuçlarının (olası advers olaylar ve konforsuzluklar vb.) en düşük düzeyde tartışılmasını sağlayacak önlemler alındığı koşulda onaylanabilir. Bu koşullar şöyle sıralanabilir:

a) uygun bir istatistiksel değerlendirmeye olanak sağlayacak en düşük sayıda hastanın dahil edilmesi,
b) ciddi intihar riski olan olguların dahil edilmemesi,
c) en kısa değerlendirme sürecinin kabul edilmesi (bu süre dört haftadan fazla olmamalıdır),
d) sürekli ve güvenli bir gözlem ortamının yaratılması ve
e) olgunun bozulması durumunda çalışmadan çıkarılabilmesi ve gereken standart tedavinin verilebilmesi koşulunun yaratılmasıdır.

Değişik depresyon tiplerinin varlığı kabul edildiğine göre söz konusu protokole girecek hasta gruplarının her şeyden evvel uluslararası alanda kullanılan sınıflamalara uygun kesin tanı kriterlerine yanıt verecek şekilde tasarlanması ve düzenlenmesi gerekecektir. Diğer taraftan araştırmaya alınacak depresyon tipinin ilacın etkinliğini belirleyebilecek şekilde yeterince belirgin ve kabul edilebilir konumda olması gerektiği gözardı edilmemelidir. Bunun için hangi ölçeklerin kullanılacağı iyi düşünülmeli ve kararlaştırılmalıdır.

Bununla beraber doğaldır ki etik açıdan plasebo kullanılması; ancak araştırma içinde oluşabilecek her türlü olumsuzluk için gerekli önlemlerin alınması durumunda olasıdır. Bu nedenle bu araştırmalarda dışlama kriterleri çok sayıda olmalıdır. Örneğin, küçük çocuklar ve karşılaştırmalı çalışmayı benimsemeyen erişkinler gibi dışlama kriterleri özgül olmayan genel kriterlerdir.

Etik açıdan en başta gelen dışlama kriteri bilgilendirilmiş gönüllü olurunun geçerliliği ile ilgilidir. Örneğin deliran düşünceler ile seyreden ciddi melankolik depresyonlarda geçerli bir bilgilendirilmiş gönüllü oluru elde etmek olası değildir. Plasebo ile yeni ürün arasında etkinlik açısından anlamlı bir farkın

ortaya konamayacağı hafif şiddetteki belirtiler ile seyreden depresyon olguları, çok ciddi şiddetteki depresyonlar ile özkıyım riskinin bulunması ve geçmişinde belli bir antidepresan ilaca iyi yanıt vermiş hastalar da diğer dışlanabilecek örneklerdir.

Buna karşılık kabul edilebilecek dahil etme kriterlerini şu şekilde sıralamak olasıdır:

a) İstatistiksel karşılaştırma yapılabilecek minimum sayıda hastanın dahil edilmesi.
b) Ilımlı veya orta şiddette depresyon tanısı konmuş hastalar (bunun da ön koşulu, uzman birimlerde yatan hastalar olması ve sıkı bir tıbbi denetimin organize edilebileceği araştırma merkezlerinin seçilmiş olmasıdır).
c) Araştırma süresinin antidepresan etkinliğin en az başlangıcını kanıtlayacak süre kadar (yaklaşık dört hafta) olması.

Plasebo karşılaştırmalı araştırmalarda bu koşulların sağlanması, özkıyım riskine oranla plasebo kullanılmasının hasta için bir kayıp veya bir dezavantaj olamıyacağı şeklinde kabul edilir.

Plasebo karşılaştırmalı araştırmalarda araştırmaya başlamadan önce plasebo kullanılmasına olanak veren bir dönemin bulunması plaseboya duyarlı hastaların ayrılması (ki bunlar araştırmaya dahil edilmemelidir) ve daha önceki tedavilerin izlerini ortadan kaldıracak bir "standart başlangıç çizgisi" şeklinde stabilitenin oluşturulması açısından önerilir. Bu sürenin genelde 3-7 gün olması öngörülür.

Bu şekilde "wash out" ve/veya "run in" dönemlerinde uygulanan plasebo, etkisi incelenecek ilacın uygulanmadan önce başka ilaç etkilerinin veya diğer etkenlerin en aza indirilmesi amacı ile gerçekleştirilir. Bu dönemlerde de hasta gönüllüler gözlem altında değerlendirilirler. Bunlardan "wash out" yöntemi daha önceki ilacın etkisinden tamamen kurtulmayı sağlarken, "run in" hastalığın stabilitesini ve dahil edilme kriterlerine uyumu doğrulamayı hedefler. Böylece randomizasyon öncesi plaseboya yanıt verenler belirlenebilir ve bunların dışlanması plaseboya yanıtı azaltabilir. Belirlenmiş bir eşik değeri üzerinde etki oluşturanlar plaseboya yanıt verenler olarak çalışmaya dahil edilmezler. Ancak bu yöntemin, özellikle faz II a çalışmalarında kullanılması önerilir. Aksi halde faz III çalışmalarında bir yanlılık olarak değerlendirilebilir.

Bu tür araştırmalarda etkinliği belirlenen yeni ürünün daha ileri araştırmalarda ayaktan hastalarda, hafif depresyonlarda ve yineleyici depresyonlarda

araştırılması uygun olacaktır. Özellikle yineleyici depresyonlarda alevlenme ve rekürens tip depresyonların araştırılması özel bir önem kazanmaktadır. Bu nedenler ile etik açıdan klinik araştırmalarda depresyonlu hastalarda plasebo kullanmanın koşullarının belirlenmesi ayrı bir önem taşımaktadır.

Plasebonun kullanımı özel bir konumu gerektirmemekle beraber depresif semptomatolojinin bazı özellikleri zaten araştırma süresince bazı özel önlemleri gerektirir. Depresif semptomların plasebo etkisine duyarlılığı, bireyiçi ve bireylerarası çok değişken olmakla beraber özkıyım tehlikesi durumunda böyle bir plasebo kullanılmasının onaylanması olası değildir. Bu nedenle depresyonlu hastaların kullanmak zorunda kalacağı plasebonun uygunluğu ve bunun kullanma kuralları mutlaka gözden geçirilmelidir.

Ancak kendi özgül risklerinin yanında plasebo etkilerine gösterdiği duyarlılık sonucu oluşturduğu konforsuzluk nedeni ile depresyon gibi hastalıklarda, araştırmaya alınma kriterleri yanında araştırmanın sürdürülmesi sırasında özel önlemlerin alınması gereklidir. Bunları yatan ve ayaktan tedavi görenler olarak ayırmak olasıdır:

Yatan hastalar ile ilgili klinik protokol:

Bu protokole, karşılaştırmalı protokolü kabul etmeyen veya gerçek bir bilgilendirilmiş gönüllü oluru veremeyen erişkin hastalar ve durumunun ciddiyeti veya geçmişi nedeni ile, etkisi kanıtlanmış bir ilaca derhal gereksinim duyan hastalar dahil edilmemelidir. Alınacak hasta sayısı, istatistiksel bir karşılaştırmayı olanaklı kılacak ve ılımlı veya orta şiddette depresyonu olan hastalar ile (örneğin Hamilton skalasında en az 18 puanın kabul edilmesi) ve birlikte başka bir hastalığı bulunmayanlar ile sınırlandırılmalıdır. Bu araştırmalar, aslında antidepresan etkinin başladığını belirleyebilecek bir süre (4 hafta) ile sınırlı olmalıdır. Araştırma protokolü, araştırmaya erken son verme kriterlerini taşımalı ve etkili bir antidepresandan beklenen etkinliği göstermediği durumda (7-10 gün içinde iyileşme belirtilerinin olmaması veya tedaviye rağmen tablonun şiddetlenmesi gibi) nasıl bir yol izleneceğini de kapsamalıdır.

Araştırmadan erken ayrılan gönüllü sayısının bir araştırmada fazla sayıda olması o ilacın tedavi edici yararlığına gölge düşürücü bir etken olarak kabul edilir. Bu nedenle "drop-out" koşullarının araştırma protokolünde çok iyi belirlenmiş olması araştırıcıların kişisel yorumlarına gerek kalmadan tüm araştırmada standardize edilmesini ve böylece bunların daha akılcı olarak

değerlendirilmesini sağlayacaktır. Örneğin bir "drop-out" olgunun advers etkiye bağlı olması ile ilacın yetersizliğine bağlı olması arasında değerlendirme açısından çok önemli sonuçları ortaya çıkacaktır.

Ayaktan tedavi edilen hastalar ile ilgili protokol:

Sonraki dönemlerde uzun süreli tedavide ilacın olumsuzluklarının da değerlendirilmesi ile ilgili olarak protokolün tasarımında, uzun süreli antidepresan ilacın risklerinin, ilaç bileşimlerinin sonuçlarının ve ayrıca yetersiz kalan bir sağaltımın rekürens semptomlarının riskleri de yer almalıdır. Bu noktalara dikkat etmek araştırmanın değerini zedelemeden, hastaları olabildiğince olası tehlikelerden korumak üzere etik kurulların doğal görevleri arasında olmalıdır.

Etik gerekliliklerin gerçekleştirilemediği durumlarda plasebo kontrollü çalışmalara alternatif araştırmalar önerilebilir. Bunlar arasında aşağıdakiler sayılabilir:

a) Doz-yanıt ilgisi/ilişkisi:

Bir ilaç adayının doz/yanıt ilişkisi ortaya konabilirse bunun farmakolojik etkiye bağlanması doğaldır. Bu durum ilaç etkinliğinin kanıtı olarak kabul edilmelidir.

b) Eşdeğerlilik çalışması:

Özellikle daha önce yapılmış çalışmalarda plaseboya yanıtın yüksek bulunduğu bir ilaç için bu eşdeğerlilik çalışmaları tartışmalı kabul edilir. Bu durumda özellikle metodolojik sorunların giderilmesi gerekir. Diğer taraftan yeni bir ürünün referans bir ilaçla karşılaştırılması durumunda aralarında istatistiksel anlamlı bir farkın bulunmaması mutlaka tedavi edici bir eşdeğerlilik anlamı taşımaz. Eşdeğerlik amaç olarak alınırsa hasta sayısı ve güvenlik aralıkları özenle belirlenmelidir. Çünkü bunların internal validasyona sahip olmadığı bilinmektedir. Böyle bir eşdeğerlilik araştırması ancak yüzlerce gönüllünün araştırmaya katılması ile gerçekleştirilebildiği koşulda anlamlılık kazanır. Aslında komparator ilacın aktif olması eşdeğer olmasını gerektirmemektedir. Eğer üstünlüğü kanıtlanmak isteniyorsa doz-yanıt etkinliği ve/veya ilişkisinin gösterilmesi gerekir.

c) Referans ilaca belirgin üstünlük gösterme:

Buna klozapin başta olmak üzere klasik antipsikotiklerin dirençli şizofrenide kullanılması çalışmaları örnek gösterilebilir. Ancak burada da optimum doz en

önemli tartışma konusu olmaktadır.

Sonuç olarak bilimsel temelli çalışmalarda, plasebo kontrollü çalışmalar daha değerlidir. Doğaldır ki plasebo kontrollü çalışmaların sonucu bilimsel objektif etkinliğin kanıtı olarak kabul edilmek durumundadır. Bu nedenle plasebo kontrollü çalışmalar desteklenmelidir.

Protokolün tasarımı, sorumlu araştırıcı seçimi, psikoterapinin kabulü veya reddi, hastaya standart yaklaşım (gereksiz ilgi gösterilmemesi) konuları dikkatle irdelenmelidir. Ancak etik engel varsa yapılmamalıdır. Bu durumda diğer seçenekler (örneğin klasik ilaçlar ile karşılaştırma gibi) gündeme gelmelidir. Remisyon ve relaps siklusları olan hastalarda tedavi etkinliğini (hastalık doğasına göre) değerlendirmek böylece mümkün olmaktadır.

Bununla birlikte intihar riskli majör depresyon tedavisinde plasebo uygulamalı karşılaştırmalar özel merkezlerde yapılabilmektedir. Ancak bunların, olası riski nedeni ile kısa süreli tutulması ve istatistiksel değerlendirmeye olanak verecek sayıda olması gerekmektedir.

Aslında plasebo kullanımında bunun uygulandığı birey herhangi bir yarar sağlamıyor gibi gözükse de bunu kullanan hastalar sürekli bir bakım altında hastalığının gidişinin izlenmesi bakımından kendileri bir yarar sağlamaktadır. Bundan ayrı olarak bireysel anlamda yararlanmıyor gibi görülse de hastalık grubu olarak bakıldığında bu hastalık popülasyonu ile ilgili bir yarar söz konusu olmaktadır.

Ancak son zamanlarda plasebonun uygunsuz ve etik dışı kullanımı artmış hatta kötüye kullanılıyor gibi gözükmektedir. Nitekim bu konu Helsinki Bildirgesi 2000 versiyonunda dile getirilerek önlem alınmaya çalışılmıştır.

Gerçekten de hastada plasebo kullanımı etik sorunlar oluşturabilir. Bu konuda düşünülmesi gereken bazı gerçekler göz ardı edilmemelidir. Çünkü plasebo hastalığın gidiş ve doğasını etkileyebilmektedir ve etki beklenirken veya beklenmezken farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.

Diğer bir tartışma konusu da plasebo doğasının anlaşılamamasıdır. Yapılan karşılaştırma sonrası plasebo ile aktif ilaç arasında fark gözlenemiyorsa bu ilacın etkisine non-spesifik etki adı verilir. Bu non-spesifik etki daha çok araştırmaya alınan küçük gruplarda kendisini gösterir. Non-spesifik etkinin önüne geçilmesi için büyük hasta grupları kullanılmalıdır.

Değerlendirme Kriterleri

Bunların protokolde net bir şeklinde ifade edilmiş olması gerekir.

a) Etkinlik Kriterleri

Psikotrop ilaçların etkinliklerini değerlendirmek için diğer ilaç gruplarında olduğu gibi sade ve nesnel ayraçlar yoktur. Bu nedenle psikotrop ilaç grubuna göre kendini değerlendirme, sorgulama veya o hastalığa ait ölçekler şeklinde değerlendirme araçları geliştirilmiştir. Kendini sorgulama aracını hasta, diğer ölçekleri ise dışarıdan bir kişi veya klinisyen bizzat kendi uygular. Bazı araştırmalara göre kendini sorgulama araçları ölçeklere oranla daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Bazıları ise ölçeklerin daha güvenilir olacağını öne sürmektedirler. Bunun nedeni klinisyenin düşüncesinin hastanınkine oranla daha yoğun olacağı ve ayrıca olası yan etkilerinin (örneğin sedatif etkinin) kendini sorgulamada önemli bir engel oluşturacağının kabul edilmesidir. Bugün için bunların hepsinin bir arada kullanılması daha çok tercih edilen bir yöntem olmuştur.

Değerlendirme araçlarının, dikkate alınması gereken metrolojik özellikleri gözardı edilmemelidir. Bunlar yeterlilik (validite), duyarlılık (küçük değişikliklerin ortaya konabilmesi), özgüllük (yanlış pozitiflerinin yokluğu), tutarlılık, tekrarlanabilirlik ve stabilite şeklinde sıralanabilir.

Bugün için psikotrop ilaçların değerlendirilmesinde antidepressanlar için Hamilton ve Montgomery-Asberg depresyon ölçekleri, nöroleptikler için Overall'ın BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), antipsikotikler için Andreasen'in SAPS ve SANS ölçeği ve Kay'ın PANSS ölçeği kullanılmaktadır.

Yapılandırılmış veya yarı yapılandırılmış görüşme tekniklerinin kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Bunlar bazı değerlendirme araçlarını kodlamak için gerekli verileri standart bir şekilde elde etmeye olanak sağlarlar. Yapılandırılmış görüşmeler kapalı oldukları için değerlendiriciye hiçbir bağımsızlık bırakmazlar. Bu nedenle uygulanırken klinik yeterlilik ve yetkinlik gerektirmezler. Buna karşılık yarı yapılandırılmış görüşmeler değerlendiriciye serbest hareket etme olanağı bıraktıklarından klinik yetkinlik ve yeterlilik gerektirirler.

Diğer taraftan psikotrop ilaçların değerlendirilmesinde bazı laboratuar testleri de kullanılabilir. Bunlar arasında elektroensefalografi, reaksiyon zamanı

ölçümü ve bazı psikoloji laboratuarı testleri sayılabilir. Bunlar ilaçların daha çok vijilans üzerine etkilerini değerlendirdiklerinden doğrudan psikotrop ilaç etkisinin göstergesi olamazlar.

b) Dayanılabilirlik (Tolerabilite) Kriterleri

Sadece psikotrop ilaçlara özgü olmayan, ilacın somatik dayanıklılığını ölçenlerin dışında, psikotrop moleküle dayanılabilirliği değerlendirmek üzere farklı iki ayrı yöntem uygulanabilir. Bunlar olgunun spontan yakınmalarının kaydedildiği "açık liste" ile bazı yan etkilerin sistematik bir şekilde aranmasına olanak sağlayan standardize edilmiş "kapalı liste" gibi araçlardır.

Anksiyolitik ilaç adaylarında molekülün bağımlılık potansiyeli özgül bir şekilde araştırılmalıdır. Klinikte bunun değerlendirilmesinde "tolerans kazanılması" veya ilacın bırakılmasında "yoksunluk belirtileri" varlığının belirlenmesi yöntemleri en çok kullanılanlardır. Bunların dışında bazı "kendini sorgulama" yöntemleri sağlıklı veya hasta gönüllülerde oluşmuş subjektif etkileri değerlendirmek için kullanılmaktadır.

ETİK GEREKLİLİKLER

Biyomedikal araştırmalara katılan bireylerin korunmasına yönelik girişimler bütün toplumlarda, özellikle Helsinki Bildirgesi'nden sonra sürekli gündemde kalmıştır. İnsanın refahı, huzuru ve mutluluğu için gerekli olan bazı araştırmalar da ancak insanlar üzerinde denendikten sonra bilimsel olarak kabul edileceğine göre bu denemeler de kaçınılmaz olmaktadır. Bu durumda bu tür araştırmaların sınırlarının belirlenerek, belli yasalar ve yönetmelikler çerçevesinde yapılmasının sağlanması gerekir. Bu düşünce ile ülkemizde altına imza atılmış Helsinki Bildirgesi dışında uluslararası kurallara uygun olarak çıkarılan bazı yönetmelik ve genelgeler bu tür araştırmaların hangi çerçeve içinde yapılabileceğinin boyutunu belirlemiştir. Zaman içinde bazı eksiklikler ve yetersizlikler ortaya çıkmakta ise de hiç olmazsa bunların şimdilik çözümüne yardımcı olabilecek Yerel ve Merkezi Etik Kurulların varlığı bu tür araştırmaların ülkemizde de kesintisiz devam etmesine olanak vermektedir. Bununla beraber, belirlenen yetersizliklerin çözümü için standartların ortaya konması ülkemizde ve uluslararası ortamda ortak bilimsel çalışmaların gerçekleştirilmesini kolaylaştıracaktır.

Bu tür araştırmaların her zaman, bu araştırmaya katılanlara doğrudan bireysel yarar sağlaması gerekmez. Bazı araştırmalar toplumun yararına yapılmak durumundadır.

Bu düşünce dahilinde konumuz ile ilgili olarak psikiyatrik hastaların dahil olacağı araştırmalarda da bazı özelliklerin dikkate alınması gerekir:

1. Özgürlüğü kısıtlanmış hastalar: Hangi neden ile olursa olsun kendi rızaları dışında hastaneye yatırılarak tedavi altına alınmış hastaların doğrudan bireysel yararı bulunmayan araştırmalara katılması bazı ülkelerde yasa ile (örneğin, Fransa'da Huriet yasası) yasaklanmıştır.
2. Vesayet altında olan erişkinler ile çocuklar: Bu kategorideki hastalar da doğrudan bireysel yararı bulunmayan araştırmalara katılmamalıdırlar. Ancak başka hasta grubunda denenmesinin hiçbir bilimsel yarar sağlamayacağı belli olan araştırmalara vesayet altında olan erişkinler şu üç koşul gözönünde tutularak dahil edilebilirler:
   a) esenliklerine hiçbir ciddi tehlike getirmemesi,
   b) aynı yaş, hastalık ve özürlü hastalara yararlı sonuçlar getirmesi ve
   c) başka hasta gruplarında araştırılma olasılığının bulunmaması. Bu durumlarda belgelendirilmiş gönüllü oluru "vasiden" alınır. Çocukların doğrudan bireysel yararı olan araştırmalara katılması ancak vasilerinden alınan bilgilendirilmiş gönüllü oluru ile mümkündür.
3. Mental hastalıklar ve bilgilendirilmiş gönüllü oluru: Mental hastalıklarda varolabilen vijilans bozuklukları, dikkat etme ve yargılamanın yetersizliği, patolojik duygudurum ve deliran düşünceler bu hastaların bilgilendirilmiş gönüllü olurunu sağlıklı bir şekilde değerlendiremeyecekleri görüşünü ortaya koymaktadır.

Diğer taraftan ilaç ile ilgili araştırmalarda etik çerçevenin ayrıca bireysel ve toplumsal temelde değerlendirilmesi gerekecektir. Bireysel ve toplumsal etik açısından bakıldığında etkinliği kanıtlanmamış bir ürünün hastalara uygulanması etik değildir. Bu etkinliğin bilimsel olarak yapılan araştırmalar ile kanıtlanmış olması gerekir. Diğer taraftan hiçbir bilimsel zorunluluk, hastaların herhangi bir tehlike ile karşı karşıya kalmasını doğrulayamaz.

Diğer bir etik sorun kontrollü çalışmalar sırasında hastanın uygulanan tadaviden yarar görmesi halinde, özellikle kronik hastalıklarda, çalışmanın bitmesi ile hastanın tedavisinin ne olacağıdır. Bu konu ve konularda Etik Kurul üyeleri üzerlerine düşen görev ve sorumlulukları en üst düzeyde sürdürmelidir.

Kaynaklar

1. Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri. Yüksek Öğretim Kurulu Matbaası, Ankara, 1997.
2. Berde BC, Glick R. The Placebo Response: Powerful and Still Puzzling. IASP Newsletter - July/August 1994: 3-4.

3. Bert S. “Méthodologie des Etudes Clınıques”, Doin éditeurs, 1987: 21-39. (Issued 9/77, Posted 3/2/1998). Center for drug evaluation and research. Guidance for Industry. U.S.
4. Clinical Evaluation of Antianxiety Drugs (Issued 9/77, Posted 3/2/1998). Center for drug evaluation and research. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. U.S.A. Web: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm
   Clinical Evaluation of Antidepressant Drugs (Issued 9/77, Posted 3/2/1998) Center for drug evaluation and research. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. U.S.A.
   Web: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

5- Clinical Evaluation of Hypnotic Drugs (Issued 9/77, Posted 3/2/1998) Center for drug evaluation and research. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. U.S.A. Web: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

6 Clinical Evaluation of Psychoactive Drugs in Infants and Children (Posted 3/2/1998) Center for drug evaluation and research. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. U.S.A.
Web: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

7. Daniel Ginestet, Vassilis Kapsambelis. Thérapeutique Médicamenteuse Des Troubles Psychiatriques De l' Adulte. Médecine - Sciences Flammarion 1996: 3-12.
8. Helsinki Bildirgesi. Dünya Tıp Birliği Kurultayı Washington, A.B.D. Ekim 2002.
9. İkiz F; Püskülcü H, Eren Ş. İstatistiğe Giriş. İzmir, Fakülteler Kitabevi-Barış Yayınları, 1998.
10. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete 21480 sayı 29, Ocak 1993.
11. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 29 Aralık 1995 gün ve 51748 sayılı genelgesi.
12. İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 29 Aralık 1995 gün ve 51748 sayılı genelgesi.
13. "La réglémentation des médicaments dans la Communauté européénne. Volume III et ses suppléments: Notes explicatives sur la qualité, la sécurite et I' efficacité des médicaments à usage humain,: Etude clinique des médicaments antidépresseurs. Avis sur l' utilisation de placebo dans les essais thérapeutiques d' antidépresseurs. no 34, 9 février 1993.
14. Lyons DJ. Use and abuse of placebo. Drug Information Journal 1999; 33: 261-264.
15. Montgomery SA. The failure of placebo-controlled studies. Eur Neuropsychopharmacol 1999; 9: 271-276.
16. Montgomery SA. Alternatives to placebo-controlled trials in psychiatry. Eur Neuropsychopharmacol 1999; 9: 265-269.
17. Moulin M., "Pharmacologie", Masson, Paris, 1998: 108-112.
18. Summary of Product Characteristics for Benzodiazepines as Anxiolytics or Hypnotics. Directive 75/318/EEC as amended, Directive 65/65/EEC, as amended. March 1992.
19. Uzbay İT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Teknikler. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi San. ve Tic. Ltd., Şti., 2004.

Bölüm 48

ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ

Elektrokonvülsif tedavi (EKT), elektrik akımının 0,1 ila 6 saniye süresince şakaklar arasında frontal loplardan geçerek terapötik amaçlı grand mal nöbet oluşturulmasıdır. Majör depresif bozukluk, manik epizotlar ve diğer ciddi mental bozuklukların tedavisinde kullanılan güvenilir ve etkili bir yöntemdir. Pek çok klinisyen ve araştırmacı, EKT'nin bir tedavi olarak gereğinden az kullanıldığına inanmaktadır. Bu derece az kullanılmasının nedeni EKT hakkındaki yanlış anlamalar ve ön yargılardır. Çünkü EKT'de elektrik kullanılmakta ve konvulsif bir nöbet oluşturulmaktadır. Bu konuda yeterince bilgisi olmayanlar EKT'den korkmaktadırlar. EKT'nin en önemli alternatifleri farmakoterapi ve psikoterapidir. Her ikisinin de hem riskleri hem de yararları vardır. Klinisyen bu önyargıların hastayı bu etkili tedaviden yoksun bırakmasına izin vermemelidir.

EKT'nin bugün için etkinliği tartışılmasa bile, uygulama şeklinin insani nitelikte olmadığı öne sürülerek, üzerinde pek çok tartışma yapılmış ve klinikteki kullanımı eski yıllara göre çok sınırlandırılmıştır. Özellikle anestezisiz EKT uygulaması, hastaların bu tedaviye direnç göstermelerine neden olmaktadır. Bütün psikiyatri klinikleri ve hastanelerinde anestezili uygulamaya geçmek yakın bir gelecekte kaçınılmaz olacaktır. Çünkü bir süre sonra hastaları bu tedaviye ikna etmek olanaksız hale gelecektir. Ayrıca tıp dışından, sosyal çevrelerden gelecek eleştiriler, bir süre sonra bu etkili tedavi yöntemini uygulanamaz duruma sokacaktır.

EKT psikiyatri pratiğine 1934 yılında girmiştir. Şizofreni tedavisinde kendisine hatırı sayılır bir yer bulmuş ve duygudurum bozukluklarının tedavisinde de bir o kadar etkili olduğu kabul edilmiştir. 1950 ve 60'lı yıllarda psikotrop ilaçların devreye girmesiyle diğer somatik tedaviler gibi ikinci plana itilmiştir. Ancak bu yılların ardından, ilaç tedavisine dirençli vakaların tedavisinde tekrar gündeme gelmiştir. Araştırmacıların gayretiyle zamanla nöbet indüksiyonu optimize edilmiş, korku ve riskler giderek azaltılmış, sonuçta kullanım endikasyonları daha da genişlemiş ve etki mekanizmaları anlaşılmaya başlamıştır. Diğer medikal tedavilerden farklı olarak, EKT araştırmaları toplum ve profesyoneller arasındaki güçlü antipsikiyatrik hareketler tarafından ciddi bir şekilde engellenmiştir. EKT majör depresyon, delüzyonel depresyon, bipolar bozukluk,

şizofreni, katatoni, nöroleptik malign sendrom ve parkinsonizm hastalarının tedavisinde faydalıdır ve etki spektrumundaki bu genişlik dikkat çekicidir. EKT oldukça güvenli bir tedavidir. Uygulanmasında yaş ve sistemik durum engel teşkil etmez. En önemli kısıtlılığı, yüksek rölaps oranları ve zaman zaman bellek ve hatırlama işlevlerini ciddi biçimde etkilemesidir. Bu durum tedavinin başarısına gölge düşürmektedir. İlaçlarla ve sürdürüm EKT'leri ile tedavinin etkinliğini arttırma çalışmaları devam etmektedir. Bununla birlikte, etki mekanizması halen gizemini korumaktadır.

Konvulzif tedavinin kaynağı

1934 yılı 24 Ocak sabahı saat 10:30 da Macar nöropsikiyatrist Ladislas Meduna yatağında ölü gibi duran Budapeşteli 30 yaşlarındaki işçiye yaklaştı. Zoltan dört yıldır zor konuşmakta ve kendi bakımını güçlükle görebilmekteydi. Katatonik şizofren olan hastanın mental durumu umutsuz gözükmekteydi. Hiçbir tedavi fayda vermiyordu. Doktorlar hastalığın geri dönüşü olmayan genetik bir bozukluk olduğuna inanıyorlardı. Meduna hastanın sağ kalçasına yağlı camphor ekstresi enjekte etti. Bir süre sonra hastanın kalp atışları hızlandı, alnı terledi, giderek sıkıntısı arttı, 45 dakika sonra aniden gözleri kapandı, çenesi kilitlendi, solunum durdu ve bilincini kaybetti. Ardından derin ve sesli bir içme çekme ile kolları ve bacakları açıldı, nöbet geçirdi, yatağı ritmik olarak sarsılmaya başladı, görevliler yere düşmek üzereyken hastayı tuttular. Hastanın cildi solmaya başladı ve yatağını ıslattı. Kasılma aniden başladığı gibi sonlandı. Daha sonra gözleri açıldı ve yanaklarına pembe renk gelmeye başladı. Zoltan eskisi gibi sabit bakışlarla bakmaya ve önceki gibi konuşmamaya devam etti. Grand-mal epileptik bir nöbet geçirmişti. Meduna olayı şu şekilde açıkladı: "Gözlem sırasında soğukkanlılığımı sürdürebildim ve önemli muayeneler yaptım. Reflekslerini ve pupillerini kontrol ettim. Gözlemlerimi yanımdaki hemşire ve doktorlara dikte ettirdim, ancak nöbet sona erip, hastanın bilici yerine geldiğinde, bacaklarım bir anda tükendi. Vücudum titremeye başladı, her tarafımdan ter akıyordu ve daha sonradan duyduğum şekliyle yüzüm kül gibi olmuştu" (1).

Nöbetler ne kadar sıklıkla oluşturulmalıydı? Meduna nörosifilizin malaryal ateş tedavisinde kullanılan takvimi kullanmayı benimsedi. Üç-dört günlük aralıklarla camphor enjeksiyonu yaptı, beşinci nöbetten iki gün sonra Zoltan uyandı, etrafa bakındı, yataktan kalktı, nerede olduğunu sordu ve kahvaltı istedi. Dört yıldır hastanede olduğuna inanamadı, araya giren hastalık öyküsü hakkında hiçbir şey bilmiyordu. Sonraki gün tekrar stupora girdi. Her bir nöbetten sonra Zoltan uyanık kaldı ve uyanıklığı daha uzun süre devam etti,

sekizinci enjeksiyondan sonra hastaneden çıktı evine ve işine döndü. Mental durumu iyileşmişti. Beş yıl sonra Meduna Avrupa'dan Amerika'ya gittiğinde Zoltan hala iyiyiydi ve çalışıyordu. Meduna daha sonra beş şizofren hastayı daha tedavi etti ve hepsi de iyileşti. Böyle bir tecrübe dikkate değerdi, ancak uzun zamandan beri tıp dünyası bu hastalığın acımasız bir şekilde ilerleyici ve umutsuz olduğuna inanmaktaydı.

Camphor enjeksiyonu ağrılıydı ve nöbet, ıstırap veren korkulu dakikalar sonrasında ortaya çıkmaktaydı. Bunun aksine intravenöz metrazol (pentylenetetrazol) enjeksiyonu daha çabuk uyum sağlamaktaydı. Bir dakika içinde hastanın düşünceleri hızlanmakta, kalbi daha hızlı atmakta, zihni korkuyla dolmakta ve bilincini kaybetmekteydi. Birkaç dakikalık nöbet sonrasında, hasta yavaşça uyanmakta, kasları, sırtı ve başı ağrımakta, sıklıkla dili ve dudakları kanamaktaydı. Son yaşananlara dair hafıza silinmekteydi.

Bir fayda sağlayabilmek için sık tekrarlara ihtiyaç olmasına, korku ve risklerine rağmen, metrazol nöbet tedavisi iki yıl içinde dünya çapında yaygın olarak benimsendi. Bu başarı, mental hastalıkların tedavisi konusunda halkın ve profesyonellerin tavrını umutsuz boyun eğmişlikten iyimserliğe dönüştürdü.

Meduna, dementia praecox (DP) tedavisinde neden nöbet oluşturma konusunu araştırmıştı? Nörosifilizde malaryal tedavinin başarısı, tıpta tedavi stratejisi olarak biyolojik antagonizma modellerini desteklemekteydi. Hastalarda epileptik nöbet geliştiğinde (kafa travması ve menenjit sonrası olduğu gibi) DP'un yatışması ve sürekli epilepsi hastalarında psikoz insidansının azlığı, klinisyenlere epilepsi ve DP'un antagonist rahatsızlıklar olduğunu çağrıştırdı. Meduna nöropatolojist olarak, değişik hastalıklardan ölen hastaların otopsisinde glia olarak bilinen beyin hücrelerinin konsantrasyonu üzerine çalışıyordu. Glial konsantrasyonlar, sistemik hastalığı olanlara göre epileptik hastalarda daha çok, DP'lu hastalarda daha düşük oranlardaydı (2). Her ne kadar gliaların işlevi bilinmese de, Meduna DP'da konsantrasyonları arttırmayı akla uygun buldu. Güvenli nöbet oluşturacak bir kimyasal aradı ve önce camphoru, birkaç ay sonra da metrazolü keşfetti. Bu kimyasalların enjeksiyonu nöbet oluşturuyordu ve deney hayvanları hayatta kalıyordu.

Nöbet oluşturmada optimal yöntemin araştırılması

Metrazol nöbetleri yaygın olarak benimsendi ancak, her enjeksiyonda ortaya çıkan korku ve dehşet, hastaların çekinmesine ve tedaviyi reddetmelerine sebep oldu. Daha iyi bir indüksiyon yöntemine şiddetle ihtiyaç duyuluyordu ve

elektriksel uyarıyla yapılan deneylere Roma'da Cerletti ve Bini tarafından teşebbüs edildi (3). İlk olarak elektrotlar deney hayvanının ağzına ve anüsüne yerleştirildi ve muhtemelen kardiyak arrest nedeniyle nöbetler esnasında hayvanlar öldü. Elektrotların hayvanların şakaklarına yerleştirilerek yapıldığı denemelerde nöbetlerin daha çabuk ortaya çıktığı görüldü. 15 Mayıs 1938'de 39 yaşında manik bir erkek hastada elektrikle nöbet başarıyla oluşturuldu. İlk tedavilerde, değiştirilmemiş 220 V'luk alternatif akım bir saniye süreyle uygulandı.

Sonraki on yıl içinde birçok farklı formda, frekansta, amplitüdde ve darbe genişliğinde elektrik akımı denendi. Bu araştırmalar, günümüzdeki makinelerde kısa-darbeli, dikey-dalgalı akımların kullanımına öncülük ettiler. Öncelikle daha kısa darbe genişliğini araştıran iyileştirme çalışmaları sürmektedir, ancak deneyler bugünkü akım formlarının üzerinde çok belirgin bir iyileştirme olamayacağını göstermektedirler (4).

Nöbet gelişimi olmadan sadece elektrik akımlarının geçişi klinik bir fayda sağlamakta mıdır? Lidokainle nöbetlerin karakteri ve süresi değiştirildiğinde, oluşan tamamlanmamış (inkomplet) ve kısmi (parsiyel) nöbetler klinik olarak etkisiz olmaktadır. Eşik altı akımların kullanılması da fayda sağlamamaktadır (4). EKT'nin terapötik etkinliği, asıl olarak grand mal nöbet oluşturmasından kaynaklanmaktadır.

Her grand mal nöbet eşit klinik etkiyi ortaya çıkarmamaktadır. Alınan sonucu, akımın geçtiği yol etkilemektedir. Elektrik akımı başa iki elektrot aracılığıyla uygulanır. Mutat iki taraflı EKT uygulamasında (BL) elektrotlar her iki şakağa, gözlerin dış kantusundan 2.5-5 cm mesafede yerleştirilir. Son zamanlarda bifrontal uygulama (BF) ilgi çekmektedir. Burada ya her iki elektrot alına, dış kantusların 2.5 cm üzerine ya da sağ elektrot şakak üzerine, sol elektrot alına gelecek şekilde asimetrik olarak yerleştirilir. Tek taraflı uygulamada (RUL) bir elektrot sağ (baskın olmayan) şakak üzerine, ikincisi aynı taraftaki posterior verteks üzerine yerleştirilir. Tek taraflı uygulama ilk olarak 1971 yılında denenmiştir ve çift taraflı uygulamadan daha az etkilidir. Her iki uygulamada da iyi sonuç alabilmek için uygulanan enerji nöbet eşiğinin en az altı katı olmalıdır (5-8). RUL'de enerjinin büyük bir bölümü motor strip'ten geçtiğinden, bu uygulamada nöbetler akımın beyin sapından geçtiği BL ve BF'den daha düşük enerji ile oluşturulabilir (9-12). Bu gözlemlerden yola çıkarak, EKT'nin asıl faydasının beynin merkezi yapılarının, muhtemelen hipotalamus-hipofiz sisteminin uyarılmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (13,14).

Elektriksel olmayan nöbet indüksiyon metotları da denenmiştir. Metrazolün düşük dozları ile beraber uygulanan fotik stimulasyon etkili ancak uygulaması zor bir yöntemdir. Flurothyl isimli inhalan ile indüklenen nöbetler EKT kadar etkilidir ve kognisyon üzerine aynı etkilere sahiptir (5). Nöbetin bir inhalan tarafından indüklenmesi EKT'ye göre oldukça kullanışsız ve daha az güvenilir olduğundan bu yöntem kullanıma girmemiştir.

Elektriğe karşı oluşan korku, Avusturyalı araştırmacıları bir alternatif olarak izofluran anestezisine yöneltmiştir. Hastalar EKT'deki gibi aynı haftalık takvimde, EEG'leri her seansta bir saat süreyle 'düz' (izoelektrik) kaydedilecek şekilde uyutulmuştur. İlk raporlar iyimser olmasına karşın daha sonraki çalışmalarda etkinlik gösterilememiştir. İzofluranın riskleri ve maliyeti yüksek, faydası ise kısıtlı olması sebebiyle, bu yöntemden vazgeçilmiştir (15).

Elektriksel olmayan güncel yöntemler arasında hızlı transkraniyal manyetik stimulasyon (rTMS) ve vagal sinir stimulasyonu (VNS) sayılabilir. Her iki metot da EKT ile oluşturulan nöbetlerinin yerini alması düşünülerek ileri sürülmüştür. Ancak henüz bu tedavilerle ilgili etkili prosedürlerin arayışı sürmektedir. Bugün için rTMS'nin en güncel uygulaması grand-mal nöbet oluşturmayı amaçlamaktadır ve bu şekildeki ilk tedavi Nisan 2000'de İsviçre'de geçekleştirilmiştir. Uygulama, fotik stimulasyon ya da flurothyl inhalasyonu kadar karmaşık gözükmektedir. VNS ile henüz amaçlanan nöbet indüksiyonu gerçekleştirilememiştir.

Tedavi seyrini optimize etme arayışları

Her tedaviyle ilgili etkinlik ve güvenirlik geliştirme araştırmasına, tedavinin optimal seyrine yönelik itinalı araştırmalar da eşlik eder. Bunlara örnek olarak, en az nöbetle etkinliğin sağlanması ve tedavinin kalıcı olması sayılabilir. Meduna, tedavilerini 2-3 günlük aralarla test etmişti ve günümüzde de bu sıklık kullanılmaktadır. Bazı yazarlar tek anestezi altında bir günde 8 EKT yapılan bir tedavi kürü denemişlerdir. 'Multipl monitorize EKT' adı verilen bu yöntemin zaman zaman faydalı olduğu gözlenmiş, ancak hastalar aynı sıklıkla ciddi bellek bozukluğu ile karşılaşmışlardır (16). Haftada iki tedavi ile haftada üç tedavinin karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmada, her iki tedavi rejiminin de eşit etkinlik sağladığı tespit edilmiştir. Kısa aralıklarla yapılan tedavilerde antidepresan değişimleri erken olmakta ve bilişsel yan etkiler daha ciddi seyretmektedir. Ancak aradan iki hafta geçince etkinlik ve yan etki açısından bir fark kalmamaktadır (17).

EKT'nin ana engeli yüksek rölaps oranları olmuştur. EKT yeniden kullanıma girdiğine, halk ve profesyoneller tarafından, tekrarlayan nöbetlerin beyin hasarına neden olacağı korkusu ile birçok eleştiriler almıştır. Elektroterapistler bu sebeple daha az nöbetle hastayı iyileştirmek ve bu iyilik halinin devamını sağlama arayışına girmişlerdir. Ancak kısa süreli EKT'nin etkisi, kısa süreli ilaç tedavileri kadar kalıcı olmamaktadır. Bazılarınca henüz remisyonla sonuçlanmamış EKT uygulamasının ilaçlarla ikame edilebileceği düşünülmüş, ancak daha sonra bunun gerçekçi olmayan bir iyimserlik olduğu anlaşılmıştır. Şimdilerde dört ila altı ayın üstünde, idame tedavisi şeklinde ayda bir veya iki kez uygulanan sürdürüm EKT tedavileri üzerinde durulmaktadır. Faydası kanıtlanmış olsa da, sürdürüm tedavisi olmaksızın kısa süreli EKT protokolleri önerilmemektedir.

Yeni psikotropik ilaçlarla EKT arasındaki etkileşimler ayrıntısıyla bilinmediğinden, birçok hekim EKT tedavi sürecinde bu ilaçları kesmektedir (4,5,18). EKT ve psikotrop ilaçlar arasındaki etkileşimlerle ilgili yapılan çalışmalarda, bazısıyla sinerjistik (nöroleptikler), bazılarıyla antagonistik (benzodiazepinler, antikonvülzanlar) ve bazılarıyla da konfüzyonel sendroma sebep olan (lityum) etkileşimler bulunmuştur. EKT ve antidepresanların etkileşimi şüpheli olduğundan sıklıkla antidepresanların kesilmesi yoluna gidilmektedir. Süregiden çalışmalar, antidepresan ilaçların klinik etkilerinin (antipsikotik ilaçlara benzer şekilde) EKT tarafından arttırılabileceğini göstermektedir.

Korku ve Riskler

İlk yıllarında EKT korku, panik, kırıklar, baş ağrısı, ısırılmış diller ve hafıza defektleri ile anılıyordu. Teknikteki ilerlemeler bu riskleri en aza indirmiştir.

Kırık ve panik

EKT sırasında omurga, uzun kemik ve çene kırıklarının oluşması, etkisi geçici olan bir kas gevşetici ajanın araştırılmasına sebep olmuştur. Kürar ilk etkili paralitik ajan olmakla birlikte, bu bitki ekstresi sabit olmadığı için çeşitli önlemler alınmasını gerektiriyordu. 1952'de keşfedilen süksinilkolin daha iyi bir alternatif olmuştur. Etkisi hızlı başlar ve kısa sürer. Ancak hastaların solunum felcinin farkında olmaları, paralizi döneminde amneziye neden olan bir ajan kullanımını gerektirmektedir. Benzodiazepinler tedavi etkinliğini bozacak derecede nöbet eşiğini yükselttikleri için, artık bu amaçla kullanılmaları önerilmemektedir. Günümüzde barbitürat anestetikler, sıklıkla metoheksital

veya tiopental rutin kullanımdadır. Kabul gören alternatif kas gevşeticiler arasında atrakuryum ve mivakuryum; alternatif anestetikler arasında ketamin ve etomidat sayılabilir. Diş ve çene hasarından korumak için tek kullanımlık ısırma blokları kullanılır. Eksik dişi, takma dişi olan hastalar için özel plastik ısırma blokları gereklidir.

Nöbet indüksiyonunun gecikmesine bağlı korku ve panik, çoğunlukla nöbetin hızlandırılmasıyla giderilmektedir. Nöbet indüksiyonundan önce verilen barbitüratlar da tedavinin ürkütücü yönlerini azaltırlar. Bazı sinema filmlerinde EKT ile ilgili olarak sergilenen nöbet görüntüleri hastalarda korku ve dehşete yol açarak tedaviye uyumu bozmaktadır. Bir zamanlar freudian psikiyatristleri babacan hümanistler olarak gösterme çabasında olan Hollywood filmleri, EKT karşıtı bir tutum içinde olmuşlardı. Hastanın rızasını alma sürecindeki detaylı bilgilendirme ve tedaviyle ilgili eğitsel video görüntülerinin gösterilmesi beklenti anksiyetesini azaltmaktadır (13).

Beyin hasarı

Halktaki elektrik korkusu ve elektriğin idamlarda kullanımı, EKT'nin kalıcı beyin hasarına neden olacağına dair güçlü kaygılara neden olmuştur. Klinik gözlemler, nöropsikolojik testler, EEG ve beyin görüntüleme yöntemleri ile insanlarda ve nöropatolojik çalışmalarla hayvanlarda bu korkuyu haklı çıkartacak bir bulguya rastlanmamıştır. Bu çalışmalarda yoğun EKT uygulamalarından sonra bile beyin yapılarında kalıcı etkiler gösterilememiştir (4). Gerçekten günümüzdeki çalışmalar elektrokonvulzif nöbetlerle yeni nöron gelişiminde artış (nörogenezis) olduğunu, nöbetlerin beyin hücrelerinin gelişimi üzerine alışılmadık potansiyel bir faydası olduğu bildirilmiştir (2).

Bellek

Kırıklar ve panik ile ilgili problemler halledildikten sonra, bellek üzerine kısa ve uzun dönem etkileriyle ilgili kaygılar EKT araştırmalarına hakim olmuştur (4,7,19). EKT'nin yeniden gündeme geldiği 1970'lerin başından itibaren, antipsikiyatri hareketlerinin EKT'nin hafızaları tamamen sildiği ve hastaları zombileştirip robot haline getirdiği suçlamasıyla birlikte bu kaygı daha da önem kazanmıştır. Daha sonraki suçlamalar EKT konfüzyonunun lobotomidekiyle aynı olduğu ve kullanımının engellenmesi gerektiği üzerine olmuştur. Sonuç olarak araştırmaların odak noktası bellek üzerine olan etkileri en aza indirgemektir.

Uygulama esnasında hastaya devamlı oksijen verilmesi, siyanoz ve ciddi bilişsel defektleri engellemektedir (20). Sadece baskın olmayan hemisfer üzerine elektrot yerleştirilmesi, doğrudan motor strip'i uyarma yoluyla nöbet ortaya çıkarmaktadır. Akımın bellekle ilgili merkezlerden geçmesi engellendiğinde, hafıza üzerine olan etkiler en aza indirilmektedir. Ancak bu tip uygulamaların etkinliği, elektriğin beynin orta hat yapılarından (özellikle hipotalamus ve hipofiz) geçtiği nöbetlerden daha azdır (7,21). Çift taraflı elektrot yerleşimindeki etkinliğe ulaşabilmek için, nöbet eşiğinin 5-8 katı enerji verilmesi gerekmektedir. Bu şekilde yüksek enerji uygulandığında da RUL'nin bellek üzerine olan yan etkileri anlamlı derecede artmaktadır. Bu metodun taraftarları rutin olarak nöbet eşiğinin 6 katı enerjiyle uygulanan RUL'nin uzun dönemde bellekte olumlu etkileri olduğunu savunmaktadırlar. ABD'de FDA tarafından EKT cihazlarının çıkışı yaklaşık 500 mC'den büyük olmayacak şekilde sınırlandırılmıştır. Dolayısıyla nöbet eşiği 100 mC'den yüksek ölçülmüş hastalarda önerildiği şekilde nöbet eşiğinin 6 katı enerjiyi sağlamak mümkün değildir. Hastaların ortalama %20'sinde nöbet eşiği 100 mC'den yüksektir ve bu yöntemle etkin olarak tedavi edilme şansları yoktur.

Hastalar, hastalık ve tedavi sürecinde meydana gelen olaylara ait kişisel belleklerini yitirmektedirler. Her nöbetten sonra görülen geçici konfüzyon, hasta ve ailenin kaygılarını ve hafıza kaybına ait korkularını arttırmaktadır. Ancak neredeyse tüm hastalarda, son tedaviden sonra 1-2 hafta içinde konfüzyon kaybolmaktadır. Hastalığı düzelenlerin, hastalık dönemlerine göre işlevsellikleri artmakta ve bu iyileşme bir anlamda hafıza kaybını telafi etmektedir. Bazı hastalar hafızalarının hiçbir zaman tamamen geri gelmediğinden, anılarını hatırlarken boşluklarla karşılaştıklarından ve işleriyle ilgili belleklerinde eksiklikler bulunmasından yakınırlar. Bu hastalar normal günlük işlevlerini yerine getirseler bile bir yabancılaşma yaşarlar ve hafızalarıyla ilgili olarak sürekli şüphe içerisindedirler. Olayların ayrıntılarını hatırlayamamaktan sıkıntı duyarlar. Bu tip hafıza kayıpları nadirdir, ancak halk ve çeşitli meslek gruplarınca ifade edilen birçok EKT karşıtı söylemin kaynağını oluşturmaktadır (19).

EKT Odası

EKT'nin yapıldığı odanın bazı standartları olması gerekir. Odanın iki kapısı bulunmalıdır. Bu iki kapının her biri farklı odalara açılmalıdır. Odalardan birisi EKT olacakların beklediği oda, diğeri ise EKT'den çıkanların kendilerine gelmeleri için bekledikleri oda olmalıdır. Bu iki odanın birbirinden ayrı olması gerekir. Hastalar EKT'nin yapıldığı odaya teker teker alınırlar. Bekleme ve

kendine gelme odalarındaki hastaların EKT odasındaki işlemi görmemeleri ve duymamaları için aradaki izolasyonun çok iyi yapılmış olması gerekir.

Acil durumlar için odada bulundurulması gereken cihazlar
- Entübasyon seti (air-way ve suction aparatı dahil)
- İnfüzyon seti
- Oksijenasyon için gerekli malzeme
- Telefon
- Defibrilatör ve EKG

Acil durumda kullanılmak üzere bulundurulması gereken ilaçlar
- Atropin sülfat 4 mg/ml (10 ml)
- Kalsiyum klorür %10 (10 ml)
- Deksametazon 4 mg/ml (10 ml)
- %5 Destroz (250 ml)
- Diazepam 5 mg/ml (2 ml ve 10 ml)
- Adrenalin 1:10 000 (10 ml)
- Lidokain %2 (5 ml)
- Metaraminol %1 (10 ml)
- Metil prednizolon 125 mg
- Sodyum bikarbonat 7.5 (50 ml)
- L-noradrenalin 2 mg/ml (4 ml)

EKT uygulanırken hazır bulunması gereken personel
- Psikiyatrist
- Anestezist
- Birisi EKT konusunda tecrübeli 3 hemşire (hemşirelerden birisi hastaların kendine gelme odasında görev yapmalıdır).

EKT İçin Kontrendikasyonlar

Bir zamanlar EKT için 'yüksek risk' olduğu düşünülen ciddi tıbbi hastalıkların tedavisi için bazı pratik yöntemler geliştirilmiştir. O kadar ki, artık sistemik hastalıkların EKT kullanımına engel teşkil etmediğine inanılmaktadır (16). Yine de hayati tehlikesi bulunan hastalarda EKT, deneyimli doktorlar tarafından özel dikkatle yapılmalıdır (22,23). Yeni geçirilmiş MI, serebrovasküler aksedan veya serbrovasküler malformasyonu bulunan hastaların emniyetli tedavisi için kan basıncının, kalp hızının ve oksijenasyonun dikkatle kontrol edilmesi gerekir. Bir zamanlar EKT için mutlak kontrendikasyon olan kafa içi kitle varlığının, artık EKT uygulanmasına engel teşkil etmediği düşünülmektedir. Kafa içinde tümör

ve vasküler malformasyonlar bulunan hastalar güvenle tedavi edilebilmektedir. EKT'nin mutlak kontrendikasyonu yoktur. Ancak bazı durumlar için yüksek risk ve nispi kontrendikasyonlar söz konusudur. Bu durumlar şunlardır:

1. Beyinde yer kaplayan lezyon veya başka şartlara bağlı olarak ortaya çıkan KİBAS
2. Stabil olmayan kardiyak fonksiyonlara neden olan yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü.
3. Yeni geçirilmiş intraserebral hemoraji.
4. Stabil olmayan vasküler aneverizma veya malformasyonlar ve kanama.
5. Gözde retina dekolmanı.
6. Feokromositoma.
7. ASA 4 veya 5 olarak derecelendirilmiş anestezi riski.
8. Odontoid oluşumunun erozyonu ile komplike olmuş romatoid artrit.
9. Geri dönüşümsüz MAOI veya klozapin kullanımı.
10. İlaç toksisitesi varlığı.
11. Diğer: Astım, KOAH, koroner arter hastalığı, kardiyak aritmi, serebrovasküler olay öyküsü

Etki mekanizmasını anlamak için yapılan araştırmalar

EKT kullanımına sıkça yöneltilen itirazlardan biri, uygulayıcıların etki mekanizmasını anlamadıklarıdır. Mental hastalıkların tedavisinde kullandığımız girişimlerin bir çoğunu anlamakta güçlük çektiğimiz gerçeğini bir kenara bırakırsak, EKT'nin fizyolojisi hakkında çok şey bildiğimizi söyleyebiliriz. Bununla ilgili birçok hipotez öne sürülmüştür.

Amnestik teori

EKT'nin duygudurum ve düşünce üzerine olan asıl etkisi dışında göze çarpan ikinci belirgin etkisi amnezidir. EKT psikiyatri pratiğine girdiği sıralarda, Freudian teori doğrultusunda mental bozuklukların bilinç dışı çatışmalardan kaynaklandığı, bu çatışmaların serbest çağrışımlar ve rüyaların analizi ile bilince çağırılması neticesinde iyileşmenin ortaya çıktığı fikri klinik ideolojiye hakimdi. EKT'nin bu çatışmaları ulaşılmayacak şekilde bilinç dışının derinliklerine iterek etkili olduğu düşünülmüştü. Dolayısıyla terapötik etkiden sorumlu ajan amneziydi. Ancak tedavi kalitesinin artmasıyla (oksijenizasyon, daha düşük enerji, daha az zarar veren elektrik akımı) nöbetin bellek üzerine olumsuz etkileri azalmış ve amnezi teorisi tutarlılığını kaybetmiştir. Konuyla ilgili psikodinamik açıklamaların da kabul edilebilirliği kalmadığından, bu yönden de amnezi teorisinden uzaklaşılmıştır.

Otonom sinir sistemi teorileri

Sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki dengede, EKT beyindeki kolinerjik aktiviteyi arttırmaktadır. EKT sürecinde BOS'da asetilkolin ve kolinesteraz sevilerinde yükselme olur. Antikolinerjik ilaçlar EKT'nin hem duygudurum hem de fizyolojik etkilerini tersine çevirirler. Bu tip bulgular EKT'ye kolinerjik bir açıklama getirilmesine sebep olmuştur (24). EKT'ye bağlı EEG'de persistan yavaşlama ve klinik olarak oluşan iyileşme bu görüşü desteklemektedir. Bu teori halen geçerliliğini korumaktadır, ancak beyin salgılarına dayanan diğer kavramlarda olduğu gibi işlevsel bir mekanizma tanımlanamamıştır. En son yapılan EEG çalışmaları davranış alanında oluşan düzelmenin EEG'deki yavaşlamayla (özellikle interiktal dönemde kaydedilen frontal yavaşlamayla) ilgisi olduğunu teyit etmektedir (4,6).

Nörohümoral teoriler

Antidepresan ilaçların etkileriyle ilgili açıklamalar, beyindeki nörotransmitterlere (epinefrin, norepinefrin, serotonin, dopamin) dayanmaktadır. Araştırmacılar EKT'nin etkisinin de aynı nörotransmitterler ve reseptörler üzerinden ortaya çıktığını düşünmektedirler (25). Ancak hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan ayrıntılı çalışmalarda, EKT ile bu nörotransmitterlerde ve reseptörlerinde tutarlı değişiklikler ortaya konamaması, bu hipotezin savunulmasını güçleştirmektedir (26).

Antikonvülzan teoriler

Nöbet sayısının artmasıyla bellek üzerine olan etkilerin artması gibi, art arda yapılan tedavilerle de nöbet eşiği artmaktadır. Bu artışın olumlu prognoz işareti olduğu düşünülmektedir ve bazı araştırmacılar nöbet eşiğindeki yükselmenin antidepresan etkinlik için esas olduğunu öne sürmektedirler. Buradaki işlevsel nörotransmitter olduğunu düşünülen GABA'daki değişiklikleri araştıran çalışmalar, tutarlı değişiklikler saptayamamışlardır (6).

Nöroendokrin teoriler

Beynin endokrin fonksiyonları tüm hayati işlevleri (uyuma, uyanma, beslenme, sindirim, üreme, seks, olgunlaşma, yaşlanma) kontrol etmektedir. Şaşırtıcı bir şekilde ciddi mental hastalığı bulunanlar anormal endokrin fonksiyonlara sahiptirler ve depresyonlu hastalarda dekzametazon supresyon testi ve TRH'a tiroid cevabı gibi hormon bütünlüğüyle ilgili testlerin anormal olduğu tespit

edilmiştir. Hastalık geçince bu anormallikler de düzelmekte ve hastalık tekrarlayınca testler yine anormalleşmektedir (27,28).

Nöbetlerin sentrensefalik (beyin sapı) yapıların hormon dengelerini değiştirdiği ve iyileşmenin bu değişiklikler aracılığıyla oluştuğu ileri sürülmüştür (29,30). BOS, özellikle hipotalamus ve hipofiz kaynaklı peptitler açısından zengindir. Nöbet esnasında ilk olarak bu bezlerde depolanmış peptitlerin salınımı gerçekleşir, ardından hücreler daha çok peptit üretmek üzere uyarılırlar. Peptit eksikliği düzelince, hastalar iyileşmektedirler. Bu hipotez değişik peptitlerin düşünce, mizaç, motor işlevler ve belleği düzenlediğini var saymaktadır. Mizaç, bellek, düşünce ve motor fonksiyonlardaki bozukluklar, henüz tanımlanmamış peptitlerin düzensizliği ile ilgilidir. Böylece, EKT geniş bir etkinliğe sahip olabilmektedir. Antidepresan, antipsikotik ve antimanik ajanlar gibi diğer tedavi girişimleri işlevleri açısından daha dar bir etkinliğe sahiptirler. Nöbetler beyin peptitlerinin yüksek konsantrasyonlarda salınmasına neden olurlar. Böylece klinik sendromun temelini oluşturan bozukluklar düzelmiş olur. Kromatografi kullanılarak yapılan BOS çalışmalarında, nöbetlerin birçok maddenin hem artışına, hem de bazılarının azalmasına yol açtığı tespit edilmiştir. Nöroendokrin teori ilk olarak ortaya atıldığında, nöbetlerin (diyabetiklerin kullandığı eksojen insüline benzer şekilde) eksik olan beyin peptitlerni telafi ettiği iddia edilmiştir. Nöroendokrinologlar, nöbetlerin beyin işlevlerini inhibe eden maddeler salgılattığı şeklindeki bir varsayım için henüz erken olduğunu savunmuşlardır. İnhibitör nörotransmitter GABA üzerine odaklanmış olan antikonvülzan teori, bu tür bir bakış açısına örnektir (31).

Tek taraflı EKT uygulamasının yüksek dozlarda bile çift taraflı uygulamadan neden daha az etkili olduğu anlayabilmekteyiz. Çift taraflı EKT uygulamasında elektrik akımı sentrensefaik beyin sapı yapılarından geçmeye zorlanmaktadır. Bu durum, beyin hemisferlerini etkileyip, bazal yapıları etkilemeyen elektriksel ve manyetik akımların veya diğer prosedürlerin, nöbetlere yol açmadığı takdirde mental hastalıkların iyileşmesinde neden etkili olmadıklarını ortaya koymaktadır (32). Bazı hastalarda görülen erken iyileşme depolanmış peptitlerin salınımı ile açıklamaktadır, ancak sürdürüm tedavisinin faydası yeni peptit üretimini uyarmasıdır.

Bu teori, rol oynayan özgün peptitlerin ayırt edilmemiş olması ve beyin peptitleri ve davranışsal cevaplar arasında doğrudan bir ilişki bulunduğuna dair yeterli kanıt bulunmaması sebebiyle eleştirilmiştir. Mevcut nöroendokrin testlerin sağladığı dolaylı kanıtların ise yetersiz olduğu düşünülmektedir.

EKT'nin Moleküler Düzeyde Başlıca Etkileri

Jeneralize nöbetin oluşması, EKT'nin hem istenmeyen, hem de yararlı etkilerinden sorumludur. Bazı araştırıcılar, EKT'nin nonspesifik biçimde fizyolojik olmayan bir depolarizasyon oluşturarak akson uçlarında bulunan veziküllerdeki anormal nörotransmitter miktarlarını düzelttiğini, bazıları da beyin hemisferleri arasındaki bozulmuş dengeyi düzelterek etki gösterdiğini ileri sürmektedirler. EKT'nin hangi hemisferde (örneğin depresif hastalar için sağ, şizofrenik hastalar için sol hemisferde) bozukluk bulunuyorsa onun etkinliğini düzelttiği düşünülmektedir.

Şizofren hastalarda EKT'nin magnezyuma bağımlı ATPaz enzimini yükselttiği ileri sürülmüştür (33). Normallerle şizofrenler arasında, şizofrenler aleyhine var olan Mg ATPaz düşüklüğü, EKT'den sonra normal kişilerle aynı düzeye erişmektedir. EKT'nin ATPaz dan başka DNA üzerine de etkisi bulunduğu ifade edilmektedir. EKT'nin DNA'ya timidin eklenmesini arttırıcı etkisi vardır. DNA'nın normalde çoğalma ve onarma faaliyetlerinde rol aldığı bilinmektedir. Ancak bazı çalışmalarda, DNA'nın alternatif bir rolü üzerinde de durulmaktadır. Bu rol, hücresel fonksiyonlardaki roldür. Hücresel aktivitenin artışıyla beraber, DNA'nın bir fraksiyonunda da gen amplifikasyonunu sağlamak üzere metabolik artışlar görülür (34). Demek ki DNA ile hücresel aktivasyon arasında dinamik bir denge vardır. Hücresel aktivasyon DNA'da bir hareketlenmeye neden olabilmektedir. Bu hareketlenme, özellikle timidinin DNA'ya eklenmesini tespit yönünden biyokimyasal ve otoradyografik yöntemlerle belirlenebilir. Örneğin, radyoaktif bir preküsör madde aracılığı ile hücrede yapılan tahribat, DNA'da onarım faaliyetlerinin artmasına neden olduğunda, bunun otoradyografi ve biyokimyasal yöntemlerle tespiti mümkün olmaktadır.

EKT'nin etki mekanizmaları ile ilgili olarak yapılan nörokimyasal çalışmalar nörotransmitter reseprörlerindeki değişmeler, ikinci mesajcı sistemlerindeki değişmeler üzerine odaklanmıştır. Hemen hemen tüm nörotransmitter sistemleri EKT'den etkilenir.

Noradrenerjik sistem

Hayvan deneylerinde EKT ile antidepresan ilaç etkileri arasında tutarlı benzerlikler bulunmuştur. EKT sonrası tirozin hidroksilaz etkinliğinde ve hücre dışı noradrenalin miktarında artma bildirilmiştir. Noradrenerjik nöronları tahrip edilmiş farelerde EKT'nin ortaya çıkardığı serotonerjik ve dopaminerjik agonistlere yanıt artışı gözlemlenmemiştir. Bu, EKT etkisi için noradrenerjik

sistemin birincil olarak ön planda olduğunu, serotonin ve dopamin sistemlerindeki değişikliklerin bu etkiye ikincil olarak geliştiği şeklinde yorumlanmıştır.

Dopaminerjik sistem

Tekrarlanan EKT'ler korpus striatumda dopamin reseptör bağlanmasında değişiklik yapmamaktadır. EKT'nin dopaminerjik sistem üzerindeki etkisi seçicilik gösterir. Farelerde substantia nigra'da D1 reseprör sayısını arttırırken, nükleus kaudatus ve nükleus akkumbenste azalttığı tespit edilmiştir. Bu veriler EKT'nin hem dopaminerjik aktivite artışı olan psikotik hastalara, hem de dopaminerjik aktivite azalması olan Parkinsonlu hastalara iyi geldiği şeklindeki klinik gözlemlerle uyumludur.

Serotonerjik sistem:

Tekrarlanan EKT'ler sonrası, fare serebral kortekslerinde 5HT-2 reseptör sayısında artma gösterilmiştir, Beyin serotonin düzeyinde ve salıverme hızında değişiklikler olmaktadır, hippokampusta piramidal hücrelerin serotonerjik agonistlere verdiği yanıtlarda artma saptanmıştır.

GABAerjik sistem:

Tekrarlanan EKT'lerde striatumda ve hippokampusta GABA düzeyinin arttığı, bu etkinin kortekste görülmediği gözlemlenmiştir. EKT, GABA-B fonksiyonunu arttırır. EKT'nin bilinen antikonvülzan etkilerinden ve EKT sonrası nöral hipometabolizmadan GABA etkinliğindeki artış sorumludur. EKT'nin nöbet eşiğini yükseltici etkisi de GABA üzerinden olmaktadır.

Opioidler:

Tekrarlanan EKT'lerin fare serebral korteksindeki opioid delta reseptörlerini %50 oranında arttırdığı, striatumdaki delta reseptörlerini %15 azalttığı, her iki beyin bölgesindeki mü reseptörlerinde değişiklik yapmadığı bildirilmiştir. Hipotalamus, septum, amigdala, nülkeus akkumbenste metenkefalin düzeylerini arttırmaktadır.

Nörofizyolojik etkileri:

Kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde artış, bölgesel kan akımı ve nörometabolik

aktivitede azalmaya yol açar. CRF, TRH, prolaktin, vazopressin, ACTH gibi nöroendokrin maddeleri etkiler.

İkincil mesajcı sistemler:

EKT'nin, G proteinin reseptörlerle birleşmesinde, adenil siklaz, fosfolipaz C ve kalsiyumun hücre içine girişinin düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

EKT'nin Yan Etkileri

Tıbbi komplikasyonlar: EKT'deki mortalite hızı, küçük cerrahi operasyonlar sırasındaki genel anestezinin oluşturduğu ölüm riski kadardır. Yani her 10.000 kişiden birisinde ölüm görülür (4). EKT ile görülen morbidite ya da mortalite hızının, antidepresan ilaçlarla yapılan tedavide görülen morbidite ve mortalite hızından daha az olduğu bildirilmektedir.

EKT'den ölüm, sıklıkla nöbet anında ya da postiktal dönemde meydana gelir. Kardiyovasküler komplikasyonlar en sık görülen morbidite ve mortalite riskini oluştururlar (35). Serebrovasküler komplikasyonlar nispeten seyrektir. Postiktal dönemde hemen ilk anlarda kardiyak aritmiler ortaya çıkabilir. Bunların çoğu selim karakterlidir ve kendiliğinden ortadan kalkar. Riskli hastalarda EKT uygulamasından hemen sonra EKG ile hastayı izlemek gereklidir. EKG kaydının, anestezi verildikten hemen sonra başlaması gerekir. En azından spontan solunumun başladığı ana kadar da devam etmelidir. EKG kaydı osiloskopik ya da poligrafik nitelikte olabilir.

Ayrıca anestezi sırasında oksijenasyonun yeterli olup olmadığını tespit etmek için oksimetre kullanmak gerekir. Uzun sürmüş bir nöbet ya da apne hipoksi riskini arttırır. EKG, oksimetre ve EEG kaydı EKT'nin güvenliğini arttırır. Hasta kendine gelme odasından çıkartılmadan önce vital bulguları (nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı) stabil hale gelmelidir.

EKT'nin bir diğer grup tıbbi komplikasyonu baş ağrısı, bulantı, kas ağrıları, zayıflık, uyku hali, anoreksi ve amenoredir. Baş ağrısı ve bulantı postiktal dönemde ya da hemen ondan sonra görülür. Semptomatik tedavi ile ortadan kalkarlar.

EKT ile uğraşan personelin, meydana gelebilecek ağır komplikasyonlar için eğitimi şarttır. Özellikle kardiyak arrest, aritmiler, iskemi, hipertansiyon,

hipotansiyon uzamış apne ve atlamış, tamamlanmamış ya da geç nöbetler konularında eğitilmeleri önemlidir.

Bilişsel yan etkiler: EKT'deki bilişsel yan etkiler konfüzyon ile sınırlı değildir. Pek çok hastada anterograt (EKT yapıldıktan sonraki zamana ait) ve retrograt (EKT öncesine ait) bellek bozuklukları en önemli bilişsel yan etkilerdendir. Bunların hemen tamamı zaman içinde ortadan kalkar. Çok küçük bir grup hastada ise kalıcı hafıza bozukluklarına rastlanmıştır (36). Eğer hastalarda EKT'den önce bilişsel bozukluk varsa, strok gibi serebral bir olay geçirilmişse, psikotrop ilaç alınıyorsa (EKT uygulaması anında) bilişsel etkiler daha şiddetli olarak ortaya çıkar.

İki taraflı, sinüzoidal dalga akımı kullanılan, şiddetli akım verilen, sık ve aralıksız yapılan, yüksek doz anestezik madde verilen uygulamalarda bilişsel bozulma daha şiddetlidir. Buna karşılık, tek taraflı olarak uygulanan, kısa süreli uyarı ve düşük şiddetli akım verilen, seyrek yapılan uygulamalar nispeten hafif derecede bilişsel bozulma oluştururlar.

Tedavi sırasında manik atakların ortaya çıkması: Bazı depresif hastalarla, bipolar hastalarda EKT ile beraber manik belirtiler ortaya çıkar. Manik atak kendiliğinden ortadan kalkabileceği gibi, tedaviyle de (lityum v.b. antimanik ilaçlarla) geri dönebilir. Önemli bir nokta, bu tür manik belirtilerin organik öforiden ayrılmasıdır. Organik öforide bilişsel bozukluklar daha fazladır. Buna karşılık hiperseksüalite, irritabilite gibi belirtiler yoktur.

Geç ve uzamış nöbetler: EKT'den sonra görülen bir diğer morbidite nedeni, uzamış nöbetler ya da geç epileptik nöbetlerdir. Eğer nöbetler üç dakikadan daha uzun sürerse uzamış nöbet adı verilir. Bazen EEG'de bu uzamış ya da geç nöbetlere paralel olarak deşarj aktivitesi görülmeyebilir. Yani motor olarak deşarj aktivitesi gözlenmeyebilir. Nöbetler üç dakikadan uzun sürdüğünde konfüzyon ve amnezi artmaktadır. Uzamış nöbet sırasında oksijenasyon yeterli olmazsa, hipoksi riski ortaya çıkabilir. Hipoksinin oluşması da kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini arttırır. Nöbet süresini uzatan en önemli faktörler nöbet eşiğini düşüren bazı ilaçların (yüksek doz nöroleptik, lityum, teofilin) alınıyor olması, elektrolit dengesizliğinin bulunması veya aynı seferde birkaç kez uygulama yapılmaya çalışılmasıdır.

Bu nöbetler sırasında ihmal edilmemesi gereken en önemli işlem, oksijenasyonun sürdürülmesidir. Nöbetler farmakolojik olarak da durdurulabilir. Örneğin metoheksital, nöbetlerin durdurulmasını sağlayabilir.

Benzodiazepinlerin IV olarak uygulanması da ikinci bir alternatiftir (Diazepam 5-10 mg). Eğer bir uygulama sırasında uzamış bir nöbetle karşılaşılmışsa, bir sonraki uygulama mutlaka daha düşük şiddette yapılmalıdır. Doz azaltması tamamlanmamış bir nöbet geçirilene kadar sürdürülmelidir. Uzamış nöbetler ya da geç nöbetler, kardiyak aritmi için en önemli risk faktörlerindendir.

Atlanmış (missed) nöbetler: Atlanmış ya da subkonvülzif stimulasyon, tonik ve klonik nöbet evrelerinin ortaya çıkmadığı durumlardır. Elektriksel uyarıya paralel olarak bazı kas gruplarında kısa süreli, birden ortaya çıkan kasılmalar meydana gelebilir. Ancak tonik ve klonik kasılmalar ortaya çıkmaz. Atlanmış nöbetlere neden olan faktörlerin başlıcaları şunlardır :

- Yetersiz elektriksel uyarı şiddeti
- Deri ile elektrot arasında yetersiz temas nedeniyle oluşan direnç
- Yetersiz ventilasyon nedeniyle hiperkarboksi
- Dehidrasyon
- Antikonvülsif ilaçların kullanılması

Eğer hastada yetersiz temas nedeniyle direnç oluşmuşsa, bunu ortadan kaldırmak için cildin yüzeyini dikkatli biçimde temizlemek gerekir. Eğer direnç oluşumu söz konusu değilse, bu durumda akımın şiddeti arttırılarak hastanın tam bir nöbet geçirmesi sağlanmaya çalışılır. Ancak ikinci uyarının verilebilmesi için birinci uyarıdan sonra 20-40 saniyelik bir zaman geçmesi gerekmektedir. Çünkü bazı hastalarda bu zaman zarfı içinde bir nöbetin başlaması seyrek de olsa mümkündür. İkinci olarak bu süre, ilk elektrik uyarısının etkilerinin ortadan kalkması için gerekli bir süredir. İkinci uyarının şiddeti ilk uyarının şiddetinden %25-100 kadar daha fazla olacaktır. İkinci uyarı için genellikle anestezik ya da kas gevşetici bir ilacın ek dozlarına ihtiyaç duyulmayacaktır.

Atlanmış nöbetlerden sonra genellikle uzun konfüzyon dönemleri ortaya çıkar. Kısa bir zaman zarfında birçok atlanmış nöbetin ortaya çıkması hastalarda kardiyovasküler riski çok yükseltir. O nedenle böyle durumlarda dikkatli ve uzun bir elektrokardiyografik inceleme yapmak yerinde olur. Bir EKT uygulaması sırasında en fazla 4 ya da 5 atlanmış nöbete izin verilebilir. Daha fazlası her zaman için risktir. Atlanmış nöbetlerin önüne geçebilmek için her zaman nedene dönük önlemler almak gerekir. Bunun için ;

a) Varsa antikonvülsan ilacın dozu azaltılır
b) Anestezik ilacın dozu düşürülür
c) Hiperventilasyon sağlanmaya çalışılır
d) Dehidrate hastalarda su-elektrolit dengesi düzeltilir

e) Eğer hala düzelme yoksa akım şiddeti arttırılır
f) Barbitürat anestezisinden ketamin anestezisine (2mg/kg IV) geçirilir
g) Eğer yine de başarı sağlanamazsa 500-2000 mg kafein benzoat, IV uygulaması yapılır (37).

Tamamlanmamış (abortif) nöbetler: EEG kayıtlarında 20-30 saniyeden daha kısa süren nöbetlere tamamlanmamış nöbetler denilir. Tamamlanmamış nöbetlerin nedeni de çoğu kez atlanmış nöbetlerdeki nedenlerden birisidir. Nöbet eşiğinin üzerinde akım şiddetini giderek arttırmak nöbet süresini de uzatmaktadır. Ancak çok yüksek şiddette uygulanan akımların nöbet süresini kısalttığı ifade edilmiştir (38).

Tamamlanmış nöbetten hemen sonra nöbet eşiği yükselir. Bu nedenle böyle bir nöbetten hemen sonra yapılan ikinci bir uygulamada da tamamlanmamış ya da atlanmış bir nöbet ortaya çıkar. Nöbet geriye döner. Dolayısıyla, 1.5 dakika sonra yapılan bir uygulamada, normal tonik-klonik nöbet geçirme ihtimali daha yüksek olacaktır. Tamamlanmamış nöbetlerin en sık görülen nedeni anestezik maddenin yüksek dozlarda verilmesidir.

Bazı klinisyenler nöbette geçen toplam süreyi dikkate alarak, hastanın tedavisinin yeterli olduğuna karar verirler. Örneğin, hasta peş peşe yapılmış iki EKT'den her birinde 15’er saniyelik iki tamamlanmamış nöbet geçirirse, bu hastanın toplam nöbet süresi 30 saniyeyi bulduğu için o günkü tedavinin yeterli olduğu kanaatine varırlar. Oysa durum böyle değildir. İki tamamlanmamış nöbet, hiçbir zaman bir tamamlanmış nöbet etmemektedir. Bunun tersi de olabilir.

EKT sayısı arttıkça direnç artar, fakat geçirilen nöbet süresi de kısalır. Bazı hastalarda pek çok EKT uygulamasından sonra nöbet süresinin 20 saniyenin de altına indiği görülür. Ama hasta yine de tam bir tonik klonik nöbet geçirir. Tamamlanmamış nöbet geçirmez.

Özel Hasta Gruplarında EKT Uygulaması

Çocuklarda ve Adölesan Grupta Uygulama

a) Çocuklarda, özellikle bilişsel işlevlerde yaygın bir defekte neden olduğundan, endikasyonlar çok sıkı tutulmalıdır. Bu nedenle, 12 yaşından küçük çocuklarda ancak diğer tedavi yöntemleri etkisiz kaldığında ya da sakıncalar doğurduğunda EKT’ye başvurulmalıdır. Buna rağmen yaşın EKT için bir kontrendikasyon olmadığı bilinmelidir.

b) Çocuklarda EKT uygulamadan önce iki psikiyatristin konsültasyonu alınmalıdır. Bu psikiyatristler klinik gözlem, dosya kayıtları ve aile öyküsü ile EKT'ye karar verebilirler.
c) Anestezist, bu yaştaki çocuklara anestezi uygulamanın şartlarını iyi bilmelidir.
d) 13-17 yaş grubundaki adölesanlarda da aynen 12 yaşından küçük çocuklardaki gibi davranmak, aynı ihtiyatı göstermek gerekir. Yalnız bu grup hastalarda, tek bir psikiyatrist tarafından EKT'ye karar verilebilir.
e) Çocuklar ve adölesanlardaki EKT uygulamalarında aileyle fikir birliği sağlamak ve yazılı onaylarını almak önemlidir. Bu metinlerin olabildiğince kanunlara uygun biçimde hazırlanması yerinde olur.

Hamilelikte EKT uygulaması

a) Hamileliğin bütün dönemlerinde EKT uygulanabilir. Yalnızca ilk 8 haftalık dönem embriyojenezis dönemi olarak kabul edildiğinden bu devrede anestezik ilaç uygulanmaması uygun olur. Zorunlu durumda bu uygulamanın yazılı onay metnine konulduktan sonra yapılması yararlı olur.
b) EKT'den önce obstetrisyen konsültasyonu yapılması önerilir.
c) EKT uygulaması sırasında fötus kalp seslerinin izlenmesi gerekir.
d) Hamileliğin son ayında EKT uygulaması sırasında, bir kadın doğumcunun da hazır bulunması uygundur.

Fiziksel Bir Hastalığın Eşlik Ettiği Psikiyatrik Hastalıkta EKT

a) Böyle bir durumda fiziksel hastalığın ağırlığına, bu hastalık için uygulanan tedavinin niteliğine bakılarak EKT uygulamasının yapılıp yapılmaması konusunda karara varılır. Kararı etkileyen bir faktör de, psikiyatrik hastalığın ağırlığı ve risk derecesidir.
b) Fiziksel hastalıkla ilgili laboratuar testleri yakından izlenmeli, buradaki sonuçlara göre EKT'nin olası etkileri için konsültasyon istenmelidir.
c) EKT uygulama tekniğinde, anestezik ve kas gevşetici ilaç dozajında ve EKT'nin uygulandığı yerde komplikasyonları ortadan kaldırmak için değişiklikler yapılabilir. Örneğin uygulama bir yoğun bakım ünitesinde yapılabilir. Kas gevşetici ilaç uygulanmayabilir ya da düşük dozda uygulanır.

Yaşlı Hastalarda EKT Uygulanması

EKT, yaşlı hastalarda komplikasyona yol açar korkusuyla seyrek olarak uygulanmaktadır. Gerek antipsikotikler, gerekse antidepresif ilaçlar,

antikolinerjik etkilerinden ötürü yaşlılarda konfüzyona neden olmaktadırlar. Halbuki EKT'nin bu tür bir etkisi yoktur. Bu nedenle daha güvenli olarak kullanılması gerekir. Tabii ki bunun için dikkatli bir uygulama şarttır. Klinikte sık karşılaşılan bu konu burada biraz daha ayrıntılı anlatılacaktır.

Yaşlı hastalarda EKT tedavisinden sakınmak hatalıdır. Dikkatli bir uygulama ile bazı hastalarda gençlere göre daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği bilinmelidir. Örneğin uyku ve iştah bozukluğu, psikomotor değişiklikler ve mizaçla uyumlu psikotik semptomların eşlik ettiği depresif tablolar, yaşlılarda EKT'ye iyi yanıt verirler. Buna karşılık, demans ve somatizasyon bozukluğunun üzerine binen depresyon tabloları yaşlılarda EKT'ye daha zayıf yanıt verirler. Yaşlı depresif hastaların EKT'ye yanıt verme oranı %80'dir. Yaşlı hastalarda görülen mani, şizofreni ve katatoni tabloları EKT tedavisinde önemli endikasyon alanlarıdır. Özellikle yaşlı manik hastaların EKT'den çok faydalandıkları görülmektedir. Bunun yanında şizoafektif hastaların da tedaviden çok yarar gördüğü ifade edilmektedir. Yaşlı manik ve şizoafektif hastaların EKT'den yarar görme oranı %90'dır. Özellikle bilateral EKT uygulamalarının manik hastalarda daha fazla yarar sağladığı ifade edilmiştir. Yaşlı şizofren hastalarda, EKT'nin akut alevlenme dönemlerinde kullanılması önerilmektedir. Özellikle ilaç duyarlılığı ya da alerjisi olan kişilerde ve tedaviye dirençli olgularda EKT önerilmektedir.

Katatoni tablosu EKT'nin en önemli endikasyon alanıdır. Klinik deneyler yaşlı katatoniklerde de EKT'nin çok etkili olduğunu göstermektedir. Hatta yalnızca psikiyatrik kökenli değil, nörolojik ve tıbbi nedenlere dayalı olarak ortaya çıkan katatonide de EKT'nin etkili olduğu görülmüştür. Bu durum şaşırtıcı gibi görünmekle birlikte, EKT'nin bazı Parkinson hastalarında da etkili olduğu düşünülürse anlaşılması kolaylaşacaktır.

Yukarıdaki örneklerden anlaşılacağı üzere, EKT yaşlı psikiyatrik hastalarda etkili bir tedavi aracıdır. Fakat acaba EKT yaşlılarda aynı zamanda güvenli bir tedavi aracı mıdır? 60 yaşının üzerindeki kişilerde yapılan EKT uygulamalarında ortalama 1/3 oranında komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir (39). Bu komplikasyonlar başlıca üç gruptadır: Kalp ve solunum sistemine ait problemler, iskelet sistemine ait problemler ve konfüzyon. Bu sistemlere ait problemler, 75 yaşının üzerindeki kişilerde EKT uygulaması yapıldığında 3/4 gibi yüksek bir oranda ortaya çıkmaktadır. Yani yaş ilerledikçe komplikasyon riski artmaktadır. Eğer kişide fiziksel bir hastalık varsa, komplikasyon oranı yükselmektedir. Hatta bu durumda komplikasyonun ağırlığı da artmaktadır.

Yaşlı hastalarda komplikasyon riskini azaltmak mümkün müdür? Bunu tespit etmek için öncelikle en sık komplikasyon görülen organları tespit etmek gerekmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi, komplikasyon açısından en riskli sistemler kardiyovasküler ve solunum sistemleridir. Bu nedenle hipertansif, aritmik, taşikardik, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalar özel bir dikkatle izlenmelidir. Özellikle ventriküler aritmisi ve yeni geçirilmiş miyokard enfartüsü bulunan hastaların risk altında olduğu bilinmelidir. Miyokard enfarktüslü hastaların EKT ile beraber yeniden enfarktüs geçirme riski vardır. Enfarktüsten sonraki üç ay içinde EKT uygulanması önerilmemektedir. Bunun nispi bir kontrendikasyon olduğunu söyleyebiliriz. Benzer şekilde serebrovasküler olay geçiren kişilerde de 3 ay için EKT uygulanmaması önerilir. KİBAS'nun açık bir kontrendikasyon olduğu söylense de, bu durumda da EKT'yi başarıyla uygulayanlar olmuştur (40).

Antiepileptik ve antiaritmik ilaç alan hastaların bu ilaçlarını kesintisiz almaları gerekmektedir. Yani EKT uygulamasının yapılacağı 10-15 günlük bir dönemde bu ilaçların kesilmesi, hastalarda epileptik nöbetlerle kardiyak aritmilere neden olacaktır. Bu ilaçlar kullanıldığı sırada da EKT başarıyla uygulanabilir. Yalnız antiepileptik ilaçların konvülsüyon eşiğini yükselteceği ve bazı hastaların EKT sırasında inkomplet bir nöbet geçirebileceği hatırdan çıkartılmamalıdır. Antidepresif ilaçların nöronda membran stabilize edici etkileri vardır. O nedenle bu ilaçlar EKT uygulamaları sırasında kesilmelidir. Aksi durumda nöbet eşiğini yükseltirler. Yaşlı hastalarda EKT ile beraber konfüzyon gelişmesi çok sıktır. Hastalara eğer antikolinerjik ilaçlar da veriliyorsa konfüzyon daha kolay gelişir. Bütün klasik nöroleptiklerin ve çoğu antidepresif ilacın antikolinerjik özelliklerinin bulunduğu hatırdan çıkartılmamalıdır. EKT sırasında kas gevşetici olarak süksinilkolin verilir. Süksinilkolin metabolizmasını etkileyen kolinesteraz inhibitörleri, örneğin glokom için kullanılan göz damlaları, MAOI'leri lityum, çeşitli antibiyotikler süksinil kolinin parçalanmasını inhibe ederek apnenin uzamasına neden olurlar. EKT uygulamaları sırasında özellikle lityum verilmesinden sakınılmalıdır. Çünkü konfüzyon riskini arttırır, spontan epileptik nöbetlere ve azalmış tedavi etkinliğine neden olabilir. MAOI'leri de hipertansif krizler nedeniyle EKT uygulamaları sırasında kullanılmamalıdır. EKT uygulamasından 2 hafta önce MAOI'leri kesilmiş olmalıdır.

Sonuç olarak yaşlılarda EKT uygulamaları sırasında şu noktalara dikkat etmek gerekmektedir:

a) Dikkatli bir fizik muayene yapılmalı, kardiyovasküler sistem dikkatli biçimde gözden geçirilmelidir.
b) Elektrolitler, tam kan sayımı, EKG, Akciğer grafisi çekilmelidir. Nörolojik

bir hastalık varsa, BT veya MR yapılmalıdır.

c) Hasta için çok gerekli olmayan bütün ilaçlar kesilmelidir.

d) EKT ile beraber aritmiler, hipertansiyon ve tekrar tekrar yere düşmeler meydana gelirse, EKT kürü yarıda kesilmeli ve hasta tıbbi olarak gözden geçirilmelidir. Fizik problemler azaltıldığı ya da ortadan kaldırıldığında tekrar EKT kürüne devam edilebilir.

e) Yaşlılarda doğal olarak nöbet eşiği yükselmektedir. Bu nedenle inkomplet nöbet geçirmek sık bir durum olarak karşımıza çıkar. 25 saniyeden daha kısa süren nöbetlerin tedavi yararının olmadığı söylenmektedir (41). Bu nedenle nöbet eşiğini yükselten ilaçlardan özellikle kaçınılmalıdır.

f) Yaşlılarda EKT'ye yanıt, gençlere göre daha yavaş biçimde ortaya çıkar. Bu nedenle tedavinin sonucu konusunda sabırsız olunmamalıdır.

g) Hafıza bozukluğu nedeniyle antikolinerjik ilaçlardan kaçınılmalı ve tek taraflı dominant olmayan hemisferden EKT uygulamasına yönelmelidir. Kısa puls akım veren makinalarla EKT yapılmalıdır.

Endikasyonlar

EKT uygulanmasının kolaylaştırılması ve dementia praecox'u iyileştirmedeki başarısı, diğer mental hastalıklarda da giderek artan biçimde EKT kullanılmasına yol açmıştır. 1940'a kadar EKT'nin depresif duygudurum, ajitasyon ve envolüsyonel melankolideki paranoid düşüncelerin tedavisinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Ölüm oranları bariz biçimde azaltılmıştır. 1940'ların ortalarına kadar EKT, hastalığın özgün mental belirtilerine, ciddiyetine, süresine ve sistemik hastalıklarla birlikteliğine bakılmaksızın geniş bir mental hastalık spektrumunun tedavisinde kullanılmıştır. EKT'nin birçok tanı grubunda bu derece etkili olması kimsenin dikkatini çekmemiştir (42,43). Klinik başarısına rağmen EKT, psikiyatride hızla yayılan freudian ekolün tamamen karşıtı olarak algılanmıştır. İngiltere ve ABD'ne kaçan Alman ve Avusturyalı psikanalizciler, ısrarla psikolojik fenomenlerin, hastalıkların ve tedavilerinin aslını kendilerinin bildiklerini savunmuşlardır. İkinci Dünya Savaşı biter bitmez psikanaliz okulları kurarak açıkça EKT'nin psikoterapötik bir yöntem olmadığını iddia eden aleyhte bir kampanya başlatmışlardır. Başlangıçta EKT'nin homoseksüalite, ilaç bağımlılığı, alkolizm, fobi ve konversiyon bozuklukları gibi yanlış endikasyonlarda kullanımı sonucu ortaya çıkan başarısızlıklar, bugün bile hala hastaların suistimal edildiği şeklinde tedavinin imajına gölge düşürmektedir.

1950'lerde ortaya çıkan antidepresan ilaçların etkinlikleri, EKT ile karşılaştırılmıştır. Her ikisinin de depresyon tedavisinde etkili olduğu

gösterilmiştir. Zaman içerisinde ilaçların daha etkili olmaları değil, ancak daha kolay kullanımları hekimleri EKT'den uzaklaştırmıştır. Günümüzde antidepresan ilaçlarla EKT'nin etkinliğini değerlendirme standartları farklıdır. Depresyon ölçeklerinde %50'ye yakın bir azalma olduğu zaman, antidepresan ilaçlara etkili gözüyle bakılmaktadır. Ancak böyle bir tedavi, birçok hastada güçten düşüren belirtiler bırakmaktadır. Bununla birlikte EKT'ye verilen antidepresan yanıt değerlendirirken, ölçek puanlarında %60-80'e varan düşmeler, hatta tek haneli rakamlara gerileme aranmaktadır. Günümüzde psikiyatrik tedavilerdeki amacının 'semptom azaltmaktan' ziyade 'tam şifa sağlamak' şeklinde değişime uğraması, delüzyonel depresyon, şizofreni, şizoafektif bozukluk, katatoni ve maninin tedavisinde EKT kullanımının artmasını teşvik etmektedir.

Delüzyonel (Psikotik Özellikli) Depresyon

Bir çalışmada tedavinin optimizasyonu amacıyla, imipramin kullanımı haftalık serum seviyeleriyle izlenmiştir (44). İmipramin serum seviyesi yeterli olmasına rağmen, delüzyonel depresyonu olan hastaların %30'unun, delüzyonel olmayan hastaların ise %66'sının iyileştiği tespit edilmiştir. İyileşmemiş delüzyonel depresyonlu hastaların büyük bir kısmının daha sonra EKT ile düzeldiği bildirilmiştir. Böylece delüzyonel depresyonlu hastaların tek başına bir trisiklik antidepresanla tedavisinin, hastalık süresini ve intihar riski taşıyan dönemi uzattığı, hastayı gereksiz olarak toksisiteye maruz bıraktığı sonucuna varılmıştır.

Bu çalışma kısa sürede doğrulanmıştır (45). Hastanede yatmakta olan 437 depresyon hastası 25 gün veya daha fazla süreyle 200-350 mg/gün dozunda imipramin ile tedavi edilmiştir (46). Bunların %57'si iyileşmiş ve taburcu edilmiştir. İyileşmeyen hastaların her biri daha sonra iki taraflı EKT ile tedavi edilmiştir. Bunların da %72'sinin iyileştiği bildirilmiştir. İmipramin ile düzelme göstermeyen hastaların %43'ünün delüzyonel depresyon oldukları tespit edilmiştir.

1985'e kadar delüzyonel depresyonu olan hastalar yalnızca antidepresanlarla tedavi edildiğinde sadece üçte birinin, antipsikotiklerle tedavi edildiğinde ise yarısının iyileşebildiği bilinmekteydi. Bununla birlikte bu hastalar EKT ile veya yüksek doz antidepresan ve antipsikotik kombinasyonu ile tedavi edildiklerinde üçte ikisi iyileşmektedir (45).

İleri yaşlarda ortaya çıkan depresyonun değerlendirildiği iki yıllık bir çalışmada, ilaçla tedavi edilen delüzyonel depresyonlu hastaların %47'sinde

delüzyonel olmayan depresyonlulardan (%15) daha sık ve erken rölapslar olduğu saptanmıştır (47). Böylece depresyonun delüzyonel formunun özellikle ilaç tedavisine dirençli olduğu kanıtlanmıştır.

Delüzyonel depresyonun tanınması zordur, bununla beraber tedavideki başarısızlık sıklıkla optimal dozun altında ve uygunsuz ilaç kullanımı ile ilgilidir. Önde gelen üç akademik hastanede delüzyonel depresyonlu hastaların sadece %4'ünün EKT'ye yönlendirilmeden önce uygun ilaç tedavisi aldığı tespit edilmiştir (48). Delüzyonel depresyon vakalarının tanısı ve ilaçla tedavisindeki başarısızlık, bir yazarı delüzyonel depresyonlu hastaların EKT'ye yönlendirilmeden önce neden yetersiz ilaç tedavisi aldıklarını araştırmaya yönlendirmiştir (49). Delüzyonel depresyonlu ve delüzyonel olmayan depresyonlu hastaların tedaviye farklı yanıt vermeleri, bunların ayrı sınıflandırılmalara ve ayrı tedavi algoritmalarına tabi tutulmaları talebini doğurmuştur (50).

Postpartum depresyonlar sıklıkla delüzyonel nitelik taşırlar. Bunların yalnız ilaçla tedavisi zordur, ancak EKT'ye hızlı yanıt verirler. EKT ayrıca gebelik sırasında ortaya çıkan psikozlarda da etkilidir. İlaçların potansiyel teratojenik etkileriyle ilgili kaygılar, gebeliğin ilk iki trimesterinde EKT'nin sık kullanılmasına yol açmaktadır.

Psödodemans

EKT ile ciddi depresyonların tedavisindeki diğer önemli nokta, deprese hastalar arasındaki ciddi demansın tanımlamasıdır. Bu demans dejeneratif beyin hastalıklarından zor ayırt edilir. Psödodemans adı verilen bu durum EKT'ye yanıt vermektedir (13).

Yaşlılarda Depresyon

Klinisyenler günümüzde düşük toksisistelerinden dolayı trisikliklere kıyasla SSRI'ları tercih etmektedirler. Ancak kısmen direnç ve tekrarlama ve de sistemik hastalıklar sebebiyle kullanılan ilaçlarla etkileşimler yüzünden, yaşlılardaki depresyonun tedavisi zordur. Bu yüzden yaşlıların tedavisinde EKT'nin rolü geçmişe kıyasla genişletilmiştir.

Katatoni

Katatonik sendrom mutizm, negativizm, hareketsiz duruş, rijidite ve diğer motor belirtilerden oluşmaktadır. DSM ve ICD sınıflandırma sistemleri

katatoniyi şizofreninin bir formu olarak sınıflandırmalarına karşın, afektif hastalığı olanlarda (hem mani hem de depresyon) ve de nörotoksik ve sistemik hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir. Depresyon hastalarında katatonik belirtiler antidepresan tedaviye zayıf yanıt verirler, ancak barbiturat ve benzodiazepinlere yanıt verirler. Bunlar başarısız olduğunda, EKT tercih edilecek etkili tedavi yöntemidir (51). Yüksek doz benzodiyazepin tedavisinin başarısız olduğu nöroleptik malign sendromda da EKT etkilidir.

Mani

EKT, manik-depresif hastalığın hem depresif ve hem de manik fazında etkilidir. Lityum ve nöroleptik ilaçların devreye girmesiyle EKT kullanımı azalmıştır. Ancak bu ajanların yalnız başına kullanıldıklarında nispeten etkisiz olmaları, üçlü ve dörtlü ilaç kombinasyonlarına neden olmuştur. Özellikle deliran ve hızlı döngülü manik hastalarda EKT'nin hayat kurtarıcı rolü akıldan çıkarılmamalıdır (14).

Şizofrenide EKT

EKT şizofreninin tedavisinde antipsikotiklerin keşfinden önce uzun yıllar yaygın olarak kullanılmıştır. Antipsikotiklerin keşfi EKT kullanımını ikinci plana itmiştir. Günümüzde EKT etkinliğine dair yapılan değerlendirmeler, EKT'nin en az antipsikotik ilaçlar kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur (52). EKT özellikle ilaç tedavisini güçlendirmek amacıyla kullanıldığında etkili olmaktadır ve bu tip kombinasyon tedavileri giderek artmaktadır.

Nöroleptiklerin kullanıma girmesinden önce insülin komaları, ya tek başına ya da kombine şekilde EKT uygulamaları şizofrenideki temel somatik tedavilerdi. Terapötik bir yanıt almak için 12-20 arasında bir uygulamaya ihtiyaç duyulduğuna inanılırdı. Bu konu ile ilgili olarak 1950-1960 yılları arasında yapılan çalışmalar da, metodolojik hatalardan doğan yanlışlıklar sebebiyle açıklayıcı olmaktan uzaktılar. 1980'lerden sonra yapılan çalışmalarda ise, çalışma deseni içinde nöroleptik tedavileri bulunmaktadır. Buna rağmen ilk tanısı şizofreni olan bazı hastaların tedavisinde EKT'nin rolü olduğunu destekleyen sonuçlarda bir tutarlılık saptanmıştır. Şizofreni homojen bir bozukluk değildir. Pek çok araştırmacıya göre pozitif belirtilerin hakim olduğu şizofrenide EKT'ye yanıt, negatif belirtili şizofreniden daha iyidir.

Bugün genellikle ilaç tedavisine yanıt vermeyen ya da ilacı yan etkilerinden ötürü bırakan şizofren hastalarda kullanılmaktadır. Bunun yanında, afektif

belirtileri ön planda olan ya da katatonik bir tablo gösteren hastalarda da EKT kullanılmaktadır. Bu son iki grup hastanın EKT'ye daha iyi yanıt verdikleri görülmüştür. Özellikle genç hastalarda afektif bozuklukla şizofreninin birbirinden ayrılması güçlükler arz eder. Bu tür hastalarda klinik tablonun EKT'ye hızlı bir yanıt verdiği fark edilmiştir. Bir grup araştırmanın sonuçlarına göre, şizoafektif ve şizofreniform bozukluğu olan hastalar, EKT tedavisine diğer hasta gruplarına göre daha iyi yanıt vermektedirler.

Bazı durumlarda da EKT'nin klinik etkinliği, nöroleptik kombinasyonuyla arttırılabilmektedir. O nedenle daha önceden EKT'ye yanıt vermediği bilinen hastalarda nöroleptik tedavisinden de yanıt alınamazsa iki tedavinin birlikte kombine biçimde denenmesi çıkar bir yol olabilir. Bugün için, şizofren hastalarda EKT'nin klinik etkinliğinin, olduğundan daha zayıf göründüğünü kabul etmek gerekir. Çünkü EKT'ye alınan hastalar, genellikle ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastalar olmaktadır. Yani bunlar zaten tedaviye dirençli hastalardır. Buna rağmen bu hastaların önemli bir grubunun EKT'ye yanıt verdiğini gözlemekteyiz.

Şizofren hastalarda EKT'ye cevabı belirleyen en önemli faktör, akut başlangıçtır. Kronik nitelik kazanmış bir hastadan tedaviye yanıt beklemek güçtür. Ancak akut alevlenme içinde bulunan, eksitasyonu nöroleptiklere yanıt vermeyen hastalarda EKT denenebilir. Bu grup hastaların önemli bir bölümü tek başına EKT'ye yanıt vermeyebilir. Bu durumda, daha önce bahsedildiği gibi, nöroleptiklerle kombinasyon akut alevlenmeyi yatıştırmakta fayda sağlayabilir.

Şizofren hastalar içinde EKT'ye en iyi yanıt veren grup, katatonik hasta grubudur. Özellikle yemeyen içmeyen hastalarda nöroleptiklerin hipotansif etkisi daha belirgindir. Bu nedenle bu hastalarda EKT uygulanması hipotansif etkilerden kaçınmayı sağlar. 1960'lı yıllarda bu hastalarda ‘EKT hücum tedavisi’ uygulanmıştır. Katatonik şizofreni dışında EKT'nin şizofreni alt tiplerine yönelik spesifik bir endikasyonu yoktur. EKT katatonik şizofreni dışında hiçbir klinik durumda birinci öncelikle seçilecek bir tedavi şekli değildir. Ancak dirençli olgularda EKT denenmesinin bir yararı olabilir.

‘Son çare’

EKT’yi başarısız birçok ilaç tedavisinden sonra ‘son çare’ olarak bekletme eğilimi, yarar görmesi muhtemel hastalara bir anlamda zarar veren ve sorgulanması gereken bir uygulamadır. Tedavi algoritmalarında ilaçların önce tek başına, daha sonra kombinasyonlar şeklinde ve ardından güçlendirme

stratejileriyle birlikte kullanılması önerilmektedir. Eğer bu yaklaşımların hepsi başarısız olursa, EKT devreye girmektedir. EKT'nin bu şekilde son çare olarak nitelenmesi hem insani (acının mümkün olan en çabuk ve en güvenli şekilde dindirilmesi gerekir), hem de ekonomik (EKT tedavisi sıklıkla tekrarlayan ilaç tedavilerinden daha ucuza mal olmaktadır) açıdan yanlıştır (53). Günümüzde kabul gören yaklaşım, EKT'nin iki başarısız antidepresan tedavisinden sonra ya da intihar riski taşıyan, zafiyet geçiren, katatonik veya sistemik hastalığı bulunanlarda daha erken uygulanması olmalıdır.

Kaynaklar

1. Meduna L. Autobiography. Convulsive Ther 1985; 1: 43–57
2. Madsen TM, Treshow A, Bengzon J et al. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. Biol Psychiatry 2000; 47:1043–1049
3. Bini L. Professor Bini's notes on the first electro-shock experiment. Convulsive Ther 1995; 11: 260–261
4. Abrams R. Editor, Electroconvulsive Therapy. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1997:382
5. Fink M. Convulsive Therapy: Theory and Practice. New York: Raven Press, 1979: 303
6. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: Current status. J ECT 1999; 15: 5–26
7. Sackeim HA. Cognition and ECT. J ECT 2000; 16: 87–156
8. McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, et al. Titrated suprathreshold vs. fixed high-dose right unilateral ECT. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 438–444
9. Lawson JS, Inglis J, Delva NJ, et al. Electrode placement in ECT: cognitive effects. Psychol. Med 1990; 20: 335–344
10. Letemendia FJJ, Delva NJ, Rodenberg M, et al. Therapeutic advantage of bifrontal electrode placement in ECT. Psychol. Med 1993; 23: 349–360
11. Manly DT, Swartz CM. Asymmetric bilateral right frontotemporal left frontal stimulus electrode placement: comparisons with bifrontotemporal and unilateral placements. Convulsive Ther 1994;10: 267–270
12. Bailine SH, Rifkin A, Kayne E, et al. Comparison of bifrontal and bitemporal ECT for major depression. Am J Psychiatry 2000; 157: 121–123
13. Fink M. Electroshock: Restoring the Mind, New York: Oxford University Press, 1999
14. Fink M. Electroshock revisited. Am Scientist 2000; 88: 162–167
15. Greenberg LB, Gage J, Vitkun S, Fink M. Isoflurane anesthesia therapy: A replacement for ECT in depressive disorders? Convulsive Ther 1987;3: 269–277
16. American Psychiatric Association. In: Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training and Privileging. Washington: APA, 1990: 186
17. Lerer B, Shapira B, Calev A, et al. Antidepressant and cognitive effects of twice-versus three-times-weekly ECT. Am J Psychiatry 1995; 152: 564–570
18. Kellner CH. ECT and drugs: Concurrent administration. Convulsive Ther 1993;9:237–351
19. Donahue AB. Electroconvulsive therapy and memory loss: A personal journey. J ECT 2000; 16: 133–143

20. Holmberg G. The factor of hypoxemia in electroshock therapy. Am J Psychiatry 1953; 110: 115–118
21. McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, et al. Titrated suprathreshold vs. fixed high-dose right unilateral ECT. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 438–444
22. Patkar AA, Hill KP, Weinstein SP, Schwartz SL. ECT in the presence of brain tumor and increased intracranial pressure: Evaluation and reduction of risk. J ECT 2000; 16: 189–197
23. Salaris S, Szuba MP, Traber K. ECT and intracranial vascular masses. J ECT 2000; 16: 198–203
24. Fink M. Cholinergic aspects of convulsive therapy. J Nerv Ment Dis 1966; 142: 475–484
25. Mann JJ. Neurobiological correlates of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. J ECT 1998; 14: 172–180
26. Fochtmann L. Genetic approaches to the neurobiology of electroconvulsive therapy. J ECT 2000; 16: 206–219
27. Fink M. Neuroendocrine predictors of electroconvulsive therapy outcome. Dexamethasone suppression tests and prolactin. Ann NY Acad Sci 1986; 462: 30–36
28. Rush AJ, Giles DE, Schlesser MA, et al. The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. J Clin Psychiatry 1996; 57: 470–484
29. Mathe AA. Neuropeptides and electroconvulsive treatment. J ECT 1999; 15: 60–75
30. Sattin A. The role of TRH and related peptides in the mechanism of action of ECT. J ECT 1999; 15: 76–92
31. Bergland R. The Fabric of Mind. Middlesex: Viking–Penguin, 1985
32. Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: Present status and future potential. J ECT 1999; 15: 39–59
33. Alpay N. Düşünen Adam 1984; 1: 7-12
34. Pelc SR. Metabolic DNA in ciliated protozoa, salivary gland chromosomes, and mammalian cells. Int Rev Cytol. 1972;32:327-55
35. Welch C, Drop L. Cardiovascular Effects of ECT. Convuls Ther. 1989;5:35-43
36. Freeman CP, Kendell RE. Patients' experiences of and attitudes to electroconvulsive therapy. Ann N Y Acad Sci 1986;462:341-52
37. Ceylan ME. Şizofren ve Manik hastalarda ksantin türevleriyle birlikte ya da ksantin türevi ilaçlar olmaksızın tek veya çift taraflı EKT uygulamalarının hafıza, oryantasyon ve konsantrasyon ile klinik tablo üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi İstanbul, 1988
38. Robin A, Binnie CD, Copas JB. Electrophysiological and hormonal responses to three types of electroconvulsive therapy. Br J Psychiatry 1985;147:707-12
39. Burke WJ, Rutherford JL, Zorumski CF, et al. Electroconvulsive therapy and the elderly. Compr Psychiatry 1985;26:480-6
40. Maltbie AA, Wingfield MS, Volow MR, et al. Electroconvulsive therapy in the presence of brain tumor. Case reports and an evaluation of risk. J Nerv Ment Dis 1980;168:400-5
41. Fink M, Johnson L. Monitoring the duration of electroconvulsive therapy seizures: 'cuff' and EEG methods compared. Arch Gen Psychiatry 1982;39:1189-91
42. Shorter E. A History of Psychiatry. New York: Wiley, 1997
43. Lebensohn ZM. The history of electroconvulsive therapy (ECT) in the United States and its place in American psychiatry. A personal memoir. Comprehens Psychiatry 1999; 40: 173–181

44. Kantor SJ, Glassman AH. Delusional depressions: natural history and response to treatment. Br J Psychiatry 1977; 131: 351–360
45. Kroessler D. Relative efficacy rates for therapies of delusional depression. Convulsive Ther 1985; 1: 173–182
46. Avery D, Lubrano A. Depression treated with imipramine and ECT: the de Carolis study reconsidered. Am J Psychiatry 1979; 136: 559–562
47. Flint AJ, Rifat SL. Two-year outcome of psychotic depression in late life. Am J Psychiatry 1998; 155: 178–183
48. Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, et al. Low use of neuroleptic drugs in the treatment of psychotic major depression. Am J Psychiatry 1997; 154: 559–561
49. Abrams R. ECT and psychotic depression. Am J Psychiatry 1998; 155: 306–307
50. Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, et al. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60: 142–156
51. Petrides G, Fink M. Catatonia. In: Andrade C, editor. Advances in Psychiatry. New Delhi: Oxford University Press, 2000: 26–44
52. Fink M, Sackeim HA. ECT for schizophrenia? Schizophrenia Bull 1996; 22: 27–39
53. Steffens DC, Krystal AD, Sibert TE, et al. Cost effectiveness of maintenance ECT. Convulsive Ther 1995; 11: 283–284

Bölüm 49

ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUK

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ

Geçtiğimiz yüzyılın sonu yaklaştıkça, psikiyatrik hastalıkların tanı kriterlerini aydınlatmaya yönelik büyük uğraşlar sarf edilmiştir. Ancak hastalar her zaman kriterlere tam olarak uymazlar. Bu tür hastalar için çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan bir tanesi, hastalara iki farklı tanı koymak ve bu hastalıkları ayrı ayrı tedavi etmektir. Bir başka yol da hastada birincil bir hastalığın bulunduğunu kabullenerek, ikincil hastalığı çok fazla önemsememek ve birincil hastalığın tedavi edilmesi ile ikincil hastalığın da çözüleceğini düşünmektir. Üçüncü bir yaklaşım ise, bireyin tamamen farklı, kendine özgü bir gelişimi, öyküsü, tanısı ve tedavisi bulunan bir hastalığı olduğunu kabul etmektir. Bu son yaklaşım, DSM IV'e göre şizoafektif bozukluk diye adlandırılan hastalığın, tanı ve tedavisindeki kargaşayı en iyi şekilde temsil etmektedir. Ne yazık ki bu yaklaşım tanı koymadaki zorluk ve çapraşıklık sebebiyle fazla uygulanmamaktadır.

Tarihçe

Geçtiğimiz yüzyılın başlangıcında, ruhsal hastalıklardan yakınan hastaların hepsi 'deli' olarak nitelendiriliyordu. Emil Kraepelin ve Eugene Bleuler'in çalışmaları ile kesin tanısal gruplar oluşturulmaya başlandı. Kraepelin iyileşmeyen, yıkıma sebep olan ve gençlerde görülen bir hastalık olan şizofreniyi tanımlamış ve bunu günümüzde Bipolar I olarak adlandırdığımız epizodik afektif bir hastalık ile karşılaştırmıştır. Bununla birlikte her iki kategoriye de uymayan hastaların mevcut olduğunu tespit etmiştir. Bleuler, afektif bileşenler içermesine rağmen şizofreninin herhangi bir belirtisinin mevcut bulunmasını yine şizofreni olarak nitelendirmiştir. Şizofreni ile afektif hastalıkların karışık bir şekilde görüldüğü hastalar ilk olarak geçen yüzyılın başlarında George Kirby ve August Hoch tarafından tarif edilmiştir. Jacob Kasanin 1933 yılında hem afektif hem şizofrenik özellikleri bulunan hastaları tanımlamak için şizoafektif psikoz terimini ilk kez ortaya atmıştır. Bu hastaların daha sonra yapılan değerlendirmelerinde hepsinin aslında saf duygudurum bozukluğu tanısına uymakta olduğu görülmüş, ancak şizoafektif bozukluk terimi farklı yerlerde kullanılmaya devam edilmiştir.

Karşılaştırmalı Nozoloji

Bir başka hastalık olmamasına dayanarak kurulan bir tanıyı kullanmanın zorluğu, her iki hastalığın da birbirlerinde oluşan değişiklerden etkilenmesidir. Şizoafektif bozukluk, şizofreni, afektif bozukluk veya her ikisinde de oluşan tanı kriteri değişikliklerinden etkilenmektedir. Psikotik afektif bozukluklar ile şizofreni birbirinden daha iyi ayrıştıkça, tanısal aldatmacalara düşenlerin sayısı da azalacaktır. DSM II'de şizoafektif bozukluk şizofreninin bir alt tipi olarak gösterilmiş ve şizofreni kriterlerine uyan hastalarda herhangi bir duygudurum bozukluğunun görülmesi yeterli görülmüştür. Bunun aksine araştırma tanı kriterleri ise şizoafektif bozukluk için afektif bir bozukluğun tanı kriterlerine tam uymasının yanı sıra en az bir şizofreni belirtisi olmasını gerekli kılmıştır. DSM III ABD'de ve İngiltere'de yapılan çalışmalardan etkilenerek şizofreninin tanı seçeneklerini daraltırken, bipolar bozukluk tanı seçeneklerini ise genişletmiştir. Bir duygudurum bozukluğu ile birlikte şizofrenik belirtilerin bulunabileceğini ve duygudurum bozukluğunun iyileşmesi ile bu belirtilerin de ortadan kalkabileceğini kabul etmiştir. Bunun da ötesinde bipolar bozuklukta duygudurum ile uyuşmayan psikotik belirtilerin olabileceğini kabul etmiştir. Bunların sonucunda da şizoafektif bozukluk şizofreni alt tipi olmaktan çıkarak, başka yerde sınıflandırılmayan psikotik bozukluklar içinde tek başına sınıflandırılmıştır. DSM III-R bu yaklaşımı daha da genişleterek yeni bir kriter eklemiş ve şizoafektif bozukluk hastasının herhangi bir duygudurum bozukluğundan bağımsız olarak en az 2 hafta boyunca şizofreni kriterlerini karşılaması gerektiğini belirtmiştir.

DSM IV, DSM III-R kriterlerinin birçoğunu kabul etmekle birlikte şizofreni tanı ölçütlerini biraz daha kısıtlamıştır. Hastaların daha önce 1 hafta olan şizofreni kriterlerini taşıma sürelerini 1 aya çıkarmıştır. DSM IV-TR tanı ölçütleri, DSM IV'ten farklı değildir. Şizoafektif bozukluk da şu anda şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar sınıfında ele alınmaktadır. ICD – 10 da aynı hastalığı tanımlamaktadır. ICD – 10'daki şizoafektif bozukluklar tekrarlayan epizotlar kadar tek epizotları da tanımlamaktadır. Manik, depresif ve karışık alt tipleri bulunmaktadır. Karışık tip, siklik bir şizofreni ve şizofrenik duygudurum psikozunu içermektedir.

Epidemiyoloji

Şizoafektif bozukluğun genel popülasyondaki insidens ve prevalansına ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Zaten eski çalışmalar olsa bile bunlar günümüzde kullanılamazdı, çünkü hastalığın tanısı (ve buna bağlı olarak

insidensi ve prevalansı) zaman içinde değişiklik göstermiştir. Elimizde sadece psikiyatrik tedavi görmekte olan hastalara ait sayılar vardır ve bunlar da %2 ile 29 arasında değişmektedir. Şizoafektif bozukluğun kadınlarda daha çok görüldüğüne ilişkin çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Birinci olarak kadınlarda majör depresif bozukluk erkeklerden daha fazla görülmektedir ve şizofrenik kadın hastalar erkek hastalara oranla daha fazla afektif belirtiler göstermektedir. Aile çalışmalarında da şizoafektif bozukluğu bulunan kadın hastaların akrabalarında erkek hastaların akrabalarına oranla daha fazla şizofreni ve depresif bozukluk görülmektedir.

Etyoloji

Zaman içinde bu kadar değişikliğe uğrayan bir hastalığın nedenlerini belirlemek çok kolay değildir. Bazıları şizoafektif bozukluk etyolojisinin şizofreni etyolojisine benzer olduğunu düşünmektedirler. Bu nedenle şizoafektif bozukluğun etyolojik teorileri çeşitli genetik ve çevresel sebepleri kapsamalıdır. Şizoafektif bozukluğa ait moleküler genetik çalışmalar son zamanlarda yapılan şizofreni ve bipolar I genetik çalışmalarının gerisinde kalmıştır. Yapılan aile çalışmaları, şizoafektif bozukluğu bulunan hastaların akrabalarında, şizofreni hastalarının akrabalarına oranla daha fazla duygudurum bozukluğu bulunduğunu göstermektedir. Benzer olarak şizoafektif bozukluk hastalarının ailelerinde duygudurum bozukluğu bulunan hastaların ailelerine oranla daha fazla psikotik belirtiler bulunduğu görülmüştür. Bu aile çalışmalarının sonuçları şizoafektif bozukluğun şizofreniden ve duygudurum bozukluklarından farklı olarak, kendi başına bir hastalık olduğunu telkin etmektedir.

Şizoafektif bozukluğun muhtemel çevresel sebepleri de şizofreniye benzerlik göstermektedir. İntrauterin problemler (malnutrisyon, viral sebepler) ve obstetrik komplikasyonların da rol oynadığı düşünülmektedir. Bir hipotez, şizofreninin gelişimsel ve ilerleyici bir hastalık olduğunu ve beyin dismorfolojisi ile ilişkili olduğunu iddia etmekte; daha az gri madde ve daha fazla sıvı ve sıvı dolu boşluklar olduğu ileri sürmektedir. Öte yandan DSM IV'e göre şizoafektif bozukluk tanısı alan hastalarla ilgili böyle bir çalışma yapılmamıştır. Bazıları şizoafektif bozukluğun bir çok özelliğinin şizofreniyi taklit etmesinden yola çıkarak bu hastalıkta da benzer bozukluklar bulunduğunu düşünmektedirler.

Yaklaşık yarım yüzyıldır şizofreni etyolojisindeki hakim düşünce dopamin hipoteziydi. Basit tarifiyle, beynin bazı bölgelerinde dopamin artışı psikoza neden olmaktadır. Bu nedenle de antipsikotiklerle başarılı tedavinin sebebi,

bunların dopamin blokajı özelliğine bağlıdır. Klozapin ve diğer serotonin-dopamin antagonistlerinin başarılı bir şekilde kullanımı dopamin hipotezinde değişiklikler yapılmasına neden olmuştur. Şimdilerde dopamin ve serotonin arasındaki kritik bir dengenin korunmasının şizofreni tedavisindeki öneminden bahsedilmektedir. Aynı zamanda duygudurum bozukluklarında da serotonin ve noradrenalin anormallikleri olduğu kabul edilmektedir. Şizoafektif bozukluğun altta yatan sebeplerini düşününce bu teoriler ilgi çekicidir. Muhtemelen şizoafektif bozuklukta, dopamin ve serotonin arasındaki bu dengede bozukluklar oluşmaktadır ve bu da kronik psikoza ve gelip geçici fakat çok önemli olan duygudurum değişikliklerine neden olmaktadır.

Klinik Özellikler ve Tanı

DSM IV-TR tanı ölçütleri aşağıda belirtilmiştir:

295.70 Şizoafektif Bozukluk için DSM IV-TR Tanı Ölçütleri

A. Aralıksız süregiden bir hastalık dönemi sırasında kimi zaman, şizofreni için A tanı ölçütlerini kapsayan belirtilerle eşzamanlı olarak ya bir majör depresif epizot, ya bir manik epizot, ya da bir karışık epizot olur.
   Not: Majör depresif epizot A1 tanı ölçütünü içermelidir: depresif duygudurum.
B. Hastalığın aynı dönemi sırasında, belirgin duygudurum belirtilerinin olmadığı en az 2 hafta boyunca sanrılar veya varsanılar bulunur.
C. Bir duygudurum epizodu için tanı ölçütlerini karşılayan belirtiler, hastalığın aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin önemli bir kesiminde bulunur.
D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı veya tedavi amaçlı kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Tipini belirtiniz:

Bipolar tip: Bu bozukluk bir manik ya da mikst epizodu içeriyorsa (ya da bir manik, bunun yerine bir mikst epizot ve majör depresif epizotlar)

Depresif tip: Bu bozukluk sadece majör depresif epizotları içeriyorsa.

Bu ölçütler, şizofreni, bipolar bozukluk, majör depresif epizot gibi bazı hastalıkların tanılarını açıklığa kavuşturmak için yapılan bazı çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu tanıların kesinlik kazanması ile şizoafektif bozukluğun onlardan tamamen farklı bir hastalık olarak ortaya çıkacağı umut

edilmektedir. Buna rağmen tanı ölçütleri henüz hala geliştirme aşamasındadır. Tanıyı koyarken mutlaka manik veya depresif epizot kriterlerine uyan ve bununla birlikte her bir epizodun tam olarak süresini ortaya çıkaran bir afektif bozukluk aranmalıdır. Her bir epizodun uzunluğunun bilinmesi iki nedenle çok önemlidir. Öncelikle B ölçütünü düşünecek olursak (duygudurum bozukluğu olmayan bir süre içinde psikotik belirtilerın görülmesi), afektif belirtilerin ne zaman sona erdiğini ve psikotik belirtilerin ne kadar daha devam ettiğini bilmemiz gerekir. İkinci olarak da C ölçütüne uyup uymadığını bilmemiz açısından bütün duygudurum bozukluk epizot sürelerinin hastalığın toplam uzunluğu ile karşılaştırılması gerekmektedir. Eğer duygudurum bileşeni toplam hastalık süresinin önemli bir kısmında mevcut bulunuyorsa bu ölçüte uyuyor demektir. Epizotların toplam uzunluğunu ölçmek zordur ve 'hastalık süresinin önemli bir kısmı' deyimi tam açık değildir. Pratikte birçok klinisyen toplam hastalık süresinin %15-20'sinde duygudurum bileşeninin mevcut bulunmasını yeterli görmektedirler. İki hafta boyunca devam eden tam manik bir epizodu bulunan 10 yıllık bir şizofreni hastası şizoafektif bozukluk olarak nitelendirilemez. Bunun yerine şizofreninin üzerine binen bir duygudurum epizodu düşünülmelidir. Bipolar veya depresif tip olarak ayrım yapmanın ne derecede yardımcı olduğu tartışılmaktadır. Bununla birlikte tedavi seçimlerini etkilemektedirler. Bu alt tiplerin hastalığın gidişatı ve prognozunda etkili olduğu düşünülmektedir. Birçok psikiyatrik hastalık gibi bu hastalığın da madde kullanımına veya tıbbi bir hastalığa ikincil olmaması gerekmektedir. Şizoafektif bozukluk için ICD 10 tanı ölçütleri aşağıda belirtilmiştir:

Şizoafektif Bozukluk İçin ICD 10 Tanı Ölçütleri

Not: Bu tanı şizofrenik ve afektif belirtilerin sayı, ciddiyet ve süresi arasındaki yaklaşık bir dengeye bağlıdır.

G1. Bu bozukluk orta derecede veya ciddi bir afektif bozukluğun tanı kriterlerine uymalıdır.

G2. Aşağıda sıralanan belirti gruplarının en az 1 tanesi en az 2 haftalık bir süre boyunca ve bu sürenin çoğu bölümünde görülüyor olmalıdır (bu gruplar yaklaşık olarak şizofreninin aynısıdır).

1. Düşüncelerin duyulması, düşünce sokulması veya çekilmesi, düşünce yayınlanması (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)a ölçütleri)
2. Açıkça vücuda veya ekstremite hareketlerine veya spesifik düşünce, hareket, veya duyulara atfedilen kontrol, etkilenme veya pasivite sanrıları (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)b ölçütleri)
3. Hastaya komut veren veya hastanın davranışları üzerinde yorumda

bulunan veya vücudun çeşitli parçalarından gelen işitsel varsanılar (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)c ölçütleri)

4. Kültürel olarak uygunsuz olan ve tamamen imkansız olan, grandiyöz ve persekütuar olmayan sanrılar (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)d ölçütleri) (örn. başka dünyaları ziyaret ettiği, nefes alış verişi ile bulutları kontrol ettiği, hayvanlarla veya bitkilerle konuşmadan iletişim kurduğu gibi)
5. Geniş ölçüde alakasız veya enkohere konuşma, veya neolojizmlerin çok sık kullanılması. (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(2)b ölçütleri)
6. Geçici fakat sık tekrarlayan katatonik davranışlar (postür bozukluğu, balmumu fleksibilitesi, negativizm gibi) (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(2)c ölçütleri)

G3. G1 ve G2'deki ölçütler hastalığın aynı epizodu içinde mevcut bulunmalı ve kısmi bir bölümünde bir arada bulunmalıdır. Hem G1 hem de G2'deki belirtiler klinik görünümde baskın olmalıdır.

G4. Çoğunlukla kullanılan dışlama ölçütü: Hastalık organik ruhsal bir bozukluğa veya psikoaktif madde kullanımına, bağımlılığına veya çekilme belirtilerine bağlı olarak ortaya çıkmamalıdır.

Şizoafektif Bozukluk (manik tip)

a. Genel kriterler karşılanmalı.
b. Manik bozukluk kriterlerinin karşılanması.

Diğer şizoafektif bozukluklar
Şizoafektif bozukluk, ayırt edilmeyen tip.

Öneriler: Eğer gerekli görülürse aşağıdaki şekilde hastalığın gelişimine bağlı olarak daha ileri alt tipler uyarlanabilir:

Birlikte görülen afektif ve şizofrenik belirtiler
Şizoafektif bozukluk G2 kriterlerinde belirtilen belirtiler
Afektif belirti süresinin dışında bir arada görülen afektif ve şizofrenik belirtiler.

Ayırıcı Tanı

Psikiyatrik ayırıcı tanılar, duygudurum bozukluklarını ve şizofreniyi kapsayan bütün ihtimalleri içermelidir. Psikotik bozuklukların ayırıcı tanısında belirtilerin muhtemel organik sebeplerini ekarte etmek için ayrıntılı bir tıbbi çalışma yapılmalıdır. Pozitif toksikolojik tarama testi ile birlikte olan veya olmayan

madde kullanım hikayesi bulunması, maddeye bağlı bir bozukluğu düşündürmelidir. Altta yatan tıbbi bir hastalığın bulunması veya buna yönelik kullanılan tedaviler psikotik veya duygudurum bozukluğuna neden olabilir. Herhangi bir nörolojik anormallikten şüphelenilmesi durumunda anatomik bir patolojiyi ekarte etmek için beyin görüntülemesi veya muhtemel bir epilepsiyi belirlemek için EEG istenmelidir (örn. temporal lop epilepsisi). Epileptik hastalarda normal popülasyona oranla psikotik hastalıklar daha sık görülmektedir. Genellikle paranoya, varsanılar veya referans fikirler ile karakterizedirler. Epileptik hastalarda görülen psikotik bozuklukların şizofreni spektrum hastalıklarından daha iyi prognoza sahip olduğuna inanılmaktadır. Nöbetlerin daha iyi kontrol altına alınması psikozu azaltır.

Gidiş ve Prognoz

Hastalığın tanısını koymaktaki ve takibindeki güçlükler nedeni ile prognozu ve uzun dönemli seyrini belirlemek güçtür. Tanıda yapılan tarifler düşünüldüğü zaman, hastalığın seyrinin kronik psikoza veya epizodik duygudurum bozukluğuna benzer olacağı veya arada bir durumda olacağı düşünülebilir. Şizofrenik belirtilerdeki artışın prognozu kötüleştireceği düşünülmektedir. Araştırma tanı ölçütleri kullanılarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bir yılın sonunda, şizoafektif hastaların prognozları baskın belirtilerin afektif (iyi prognoz) veya şizofrenik (kötü prognoz) olmasına göre değişiklik göstermektedir. DSM III-R ve DSM IV'ün daha dar olan tanımlarına göre tüm hastalarda bağımsız şizofrenik bileşenler olması gerekmektedir. Bir çalışmada DSM III-R ile şizoafektif bozukluk tanısı alan hastalar 8 yıl takip edilmiş ve hastalığın seyrinin psikotik özellikli depresyondan çok şizofreniye yakın olduğu gözlemlenmiştir.

Tedavi

Şizoafektif bozukluğun tedavisine yönelik çeşitli araştırmaların derlemeleri mevcuttur, fakat bu çalışmaların sonuçlarını değerlendirmek çok kolay değildir. Şizoafektif bozukluk tanısında son 30 yılda meydana gelen değişiklikler nedeni ile karşılaştırmalı veya derleme şeklinde çalışmaların yapılması imkansızdır. Daha geniş seçenekler sunan DSM II ölçütleri ile daha dar olan DSM III ölçütlerine göre değerlendirilen hastaların tedavi seçimi ve tedavinin etkinliği değişmektedir. Bununla birlikte tedavide bazı genel kurallar mevcuttur. Esas prensip ise hastanın tanısını değil, belirtilerini tedavi etmek gerekliliğidir.

Duygudurum Düzenleyicileri: Duygudurum düzenleyicileri bipolar bozukluk tedavisindeki esas ilaçlar olmakla birlikte şizoafektif bozukluk tedavisinde de

önemli yere sahip oldukları düşünülmektedir. Bipolar I tedavisinde lityum, valproat ve daha az olmak üzere karbamazepin tedavisi kullanımına yönelik yoğun çalışmaların aksine, şizoafektif bozuklukta duygudurum düzenleyicilerinin etkinliğini ölçmeye yönelik çok az çalışma yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada lityum ile karbamazepin karşılaştırılmış ve karbamazepinin şizoafektif bozuklukların depresif alt tipinde daha etkin olduğu görülürken, bipolar tipte iki ajan arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Pratikte bu ilaçlar çoğunlukla tek başlarına veya birbirleri ile kombine edilerek veya antpsikotiklerle kombine edilerek kullanılmaktadır. Manik epizotlarda şizoafektif hastalar yoğun ve yüksek doz duygudurum düzenleyicileri ile tedavi edilmeli ve terapötik kan ilaç konsantrasyonları orta ile yüksek arasında tutulmalıdır. Hasta stabil bir hale geldikten sonra ise, yan etkileri ve organ sistemlerindeki potansiyel etkileri önlemek, hasta uyumunu arttırmak ve ilaç kullanımını kolaylaştırmak için doz azaltılarak düşük ile orta arasında ayarlanmalıdır. Plazma ilaç konsantrasyonlarının takibi ve tiroid, böbrek ve hematolojik fonksiyonların periyodik takibi yapılmalıdır. Tüm tedaviye dirençli manilerde olduğu gibi EKT kullanılması da akılda bulundurulmalıdır.

Psikoz veya akatizinin maniden ayrımı yapılmalıdır. Psikotik bir ajitasyon için antipsikotik bir ilaç (çoğunlukla benzodiazepin ile birlikte) uygulanmalıdır. Akatizide ise antipsikotik ilaç dozunun azaltılması veya tedaviye benzodiazepin veya beta adrenerjik reseptör antagonistlerinin eklenmesinin faydalı olduğuna dair çeşitli yayınlar bulunmaktadır.

Antidepresanlar: Tanımdan da anlaşılacağı gibi şizoafektif hastaların çoğu majör depresif epizotlardan şikayetçidir. Antidepresan tedavisi, bipolar depresyon tedavisine benzemektedir. Antidepresan tedavi ile depresyondan maniye doğru oluşabilecek ani kaymalar göz önünde bulundurulmalı ve dikkat edilmelidir. Antidepresan seçiminde daha önceki antidepresan tedavilere verilen yanıtlar göz önünde bulundurulmalıdır. SSRI'lar ilk tercih olarak kullanılmaktadır, çünkü kardiyak etkileri daha azdır ve doz aşımı konusunda daha güvenilir ilaçlardır. Ajitasyonu olan veya uykusuzluktan şikayet eden hastalar trisiklik antidepresanlardan daha fazla yarar görebilirler. Tüm depresyon hastalarında olduğu gibi EKT kullanımı da gerektiği zaman akılda bulundurulmalıdır.

Psikoz, akinetik sendromlar ve primer negatif belirtileri depresyondan ayırt etmek çok önemlidir. Eğer psikoz var ise, bu antipsikotik bir ajanla tedavi edilmelidir. Eğer akinetik bozukluktan şüpheleniliyorsa, antipsikotik dozunun azaltılması, tedaviye antikolinerjik eklenmesi veya tedavinin serotonin-dopamin

antagonistleri ile değiştirilmesi (klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin) düşünülmelidir. Negatif belirtilerin tedavisi genellikle zordur. Çok ayrıntılı çalışmalar olmasa bile bu belirtilerin serotonin-dopamin antagonistlerine cevap verdiği düşünülmektedir.

Antipsikotikler: Yukarıda da belirtildiği gibi antipsikotik ilaçlar şizoafektif bozukluğun tedavisinde önemli bir yere sahiptir. 1950'li yıllarda klorpromazinin klinik kullanıma girmesi, dopaminin etkisini bloke eden ilaçların psikoz tedavisinde etkili olduklarını gösterdi. Bu nedenle bu ilaçların şizoafektif bozukluğu olan hastalardaki psikotik belirtilerin tedavisinde etkili olmasına şaşırmamak gerekir. Tam olarak belli olmayan şey ise bu ilaçların tek başlarına psikotik ve afektif belirtileri kontrol etmekte yeterli olup olmadıklarıdır. Hastalığın yapısında bulunan karmaşıklık nedeni ile araştırmalar şizoafektif bozukluğu bulunan hastalarda tek başına antipsikotik tedavi yaklaşımından kaçınmışlardır. Şizofrenide kullanımı kanıtlanan ilaçların hemen hemen hepsi şizoafektif bozuklukta da denenmektedir. Kombine serotonin-dopamin bloke eden ajanların ortaya çıkması ile, daha çok şizoafektif hastada etkinlik ve güvenirlik çalışmaları yapılmaktadır.

Serotonin-dopamin antagonislerinin kullanıma girmesi ile birlikte şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastaları için bir çığır açılmıştır. Her ne kadar klozapinin şizofreni hastalarındaki etkinliğine ilişkin bir çok bilgi mevcut olsa da, çok az sayıda çalışma şizoafektif bozukluğu bulunan hastalarda karşılaştırılabilir derecede veya daha fazla etkinlik tarif etmiştir. Şizoafektif bozukluğu bulunan hastaların klozapine neden daha iyi cevap verdiğine ilişkin çeşitli sebepler bulunabilir. Öncelikle klozapinin şizofreni hastalarındaki pozitif belirtilerin tedavisinde daha etkili olduğu, dolayısı ile şizoafektif bozukluğun pozitif belirtileri üzerine de daha etkili olduğu gösterilmiştir. İkinci olarak depresif belirtileri taklit eden akinetik bozukluklar klozapin ile daha az görülmektedir. Üçüncü olarak klozapinin duygudurum düzenleyici özelliği bulunduğuna dair çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Bu hipotez, tedaviye dirençli bazı bipolar hastalarda klozapin uygulamasına iyi yanıt alındığının gösterildiği bazı çalışmalara dayanmaktadır. Tedaviye dirençli şizofrenideki etkinliğine ilave olarak, klozapin afektif bozuklukların hem psikotik belirtileri hem de çekirdek duygudurum belirtileri üzerine etkilidir. Risperidon, olanzapin ve ketiapinin şizoafektif bozukluk tedavisindeki etkinliğine ilişkin bilgiler ise henüz yetersizdir. Bir çalışma, haloperidol ve amitriptilinin, depresif belirtileri olan şizofrenik hastalarda (ve şizoafektif bozukluğu bulunan hastalarda) risperidondan daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu yüzden risperidonun timoleptik özelliği kontrollü çalışmalarla henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Mevcut çalışmalardan elde edilen öncü bulgular, risperidonun 5-HT_2 ve/veya $\alpha 2$ reseptörlerini bloke ederek antidepresan etki gösterebileceğini ileri sürmektedir. Klozapin ve olanzapinin farmakolojik profillerindeki benzerlik, olanzapinin de duygudurum düzenleyici (antimanik ve antideppresif) timoleptik özelliklere sahip olma ihtimalini yükseltmektedir. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar olanzapinin manik ve depresif belirtilerin tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Henüz ketiapin ile afektif belirtileri tedavi edilmiş bir şizoafektif bozukluk çalışması bildirilmemişse de, şizofrenili hastalarda yapılan çalışmalarda timoleptik etkisi olabileceğine dair kanılar bulunmaktadır. Yeni bir antipsikotik olan ziprasidonun, antipsikotik etkinliği yanında timoleptik profili de olduğu düşünülmektedir. Ziprasidon özellikle 5-HT_2 reseptörlerine yüksek afinite göstermekle birlikte, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1D} reseptörlerine de bağlanır ve serotonin ile noradrenalin geri alımını inhibe eder.

Potansiyel timoleptik mekanizmalar: Klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin, sertindol ve ziprasidon 5-HT_2 reseptörlerine yüksek afinite gösterirler. Yeni antipsikotiklerin sergiledikleri bu 5-HT_2 reseptör blokaj özelliği, negatif belirtilerin tedavisinde ve ekstrapiramidal yan etki riskinde avantaj sağlamasının yanında, timoleptik aktiviteyle de ilişkili olabilir. Depresyonda 'aşırı duyarlı postsinaptik serotonin reseptörleri' teorisi ortaya atılmıştır. Buna göre 5-HT_2 reseptörlerindeki up-regulation, depresyona yatkın bireylerde serotonerjik nöronlardan salınan serotonindeki kronik azalmanın bir sonucudur. Bir strese yanıt olarak yükselen serotonin, sayıca artmış 5-HT_2 reseptörleriyle etkileştiğinde bir depresyon atağı ortaya çıkmaktadır. 5-HT_2 reseptörlerinin depresyon patofizyolojisinde yer aldığı hem klinik, hem de preklinik çalışmalarla desteklenmiştir. Örneğin uzun süre çeşitli antidepresanlara maruz bırakılan kemirgenlerde, 5-HT_2 reseptörlerinde down-regulation ortaya çıkmaktadır. Ayrıca çeşitli antidepresanlar (örn. trazodon, nefazodon, mirtazapin) terapötik etkinliklerini kısmen de olsa 5-HT_2 reseptör antagonizmi aracılığıyla göstermektedirler. Son olarak, tedavi edilmemiş majör depresyonlu hastalarda yapılan radyoligand çalışmalarının çoğunda, kontrollere oranla 5-HT_2 bağlanma bölgelerinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple yeni antipsikotikleri standart ajanlardan ayıran 5-HT_2 reseptörüne yüksek afinite özelliğinin, antidepresan etkinlikten de sorumlu olduğu düşünülebilir.

Yeni antipsikotiklerin diğer nörofarmakolojik etkileri, muhtemel timoleptik özellikleriyle ilgili olabilir. Örneğin santral antiadrenerjik aktivitenin, klozapinin atipik farmakolojik profiline katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Klozapin gibi, olanzapin, risperidon ve ketiapinin de $\alpha 2$ reseptörlerine orta derecede afiniteleri vardır. Norepinefrin salımında artışa yol

açan presinaptik $\alpha 2$ reseptör antagonizminin, timoleptik aktiviteden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Ziprasidon, daha önce de bahsedildiği gibi 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1D} reseptörlerine yüksek afinite göstermesi ve serotonin ile noradrenalin geri alımını inhibe etmesi sebebiyle diğer atipik antipsikotiklerden farklılık göstermektedir. Buspironun anksiyolitik etkisine 5-HT_{1A} reseptörünün aracılık ettiği düşünülmektedir. Şimdiye kadar 5-HT_{1D} reseptörünü etkileyen ajanların (örn. sumatriptan) en önemli klinik etkisi migren tedavisinde olmuştur. Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibisyonunun, trisiklik ajanlar ve venlafaksinin antidepresan aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Burada bahsedilen çeşitli mekanizmalar, ziprasidonun muhtemel timoleptik etkisine katkıda bulunmaktadırlar. Diğer dopamin, serotonin, kolinerjik ve histamin reseptör alt tiplerini etkileyen nörofarmakolojik etkiler de atipik antipsikotiklerin timoleptik aktivitesine katkıda bulunabilirler. Kombine antipsikotik ve timoleptik aktivitenin şizoafektif bozukluk tedavisinde özel bir yeri vardır, çünkü yeni antipsikotikler hem psikotik hem de afektif belirtileri tedavi eden tek bir ilaç potansiyeline sahiptirler.

Psikososyal Tedavi: DSM IV TR'de belirtilen şizoafektif bozukluk tanımının şizofreniye olan yakınlığı düşünüldüğünde, şizoafektif bozuklukta uygulanacak olan psikososyal tedavinin şizofrenide uygulanana benzer olması gerektiği düşünülebilir. Bu nedenle hastalar, aile terapisi, sosyal yeti kazandırma terapisi, ve kognitif rehabilitasyon ve bunların karışımından fayda görebilirler. Bu hastalığın tanısı, takibi ve prognozu konusunda yaşanmakta olan kargaşadan hastalar haberdar edilmelidirler. Eskiden hastalara ve hasta yakınlarına şizoafektif bozukluğun şizofreniden daha iyi bir prognoza sahip olduğu söylenirdi, ama artık günümüzde bunun geçerliliği kalmamıştır. Hastalar ve aileleri değişen bir tanı ile mücadele edeceklerini bilmelidirler. Öncelikle hastanın tedavisi mümkün olan bir duygudurum bozukluğu olduğu, daha sonra ise hastada ciddi bir psikotik bozukluk bulunduğu söylenebilir. Belirtiler hastanın aynı zamanda hem psikoz hem de değişen bir duygudurum bozukluğu ile mücadelesini gerektirecek kadar yaygın olabilir. Aileler için de böyle bir hastanın sürekli değişen doğası ve istekleri ile mücadele etmek zor olabilir. Tedavi rejimleri çok karmaşık ve sıkı olabileceği için, hasta yakınlarına psikofarmakolojik eğitim de verilmelidir. Bununla birlikte hastalara ve yakınlarına, başlanan tedavinin şizofrenik hastalarda ve duygudurum bozukluğu bulunan hastalarda denendiğini, ancak şizoafektif bozukluğu bulunan hastalarda denenmediğini açıklamak zor olabilir.

Kaynaklar

1. Lauriello J, Erickson BR, Keith S. Schizoaffective Disorder. In: Sadock B, Sadock V, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Philedelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2000: 1232-1236
2. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, et al, Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45:789–796
3. McElroy SL, Dessain EC, Pope Jr. HG, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J. Clin. Psychiatry 1991;52: 411–414
4. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, et al. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. Biol. Psychiatry 1992;32:270–280
5. Suppes T, Phillips KA, Judd CR. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. Biol. Psychiatry 1994;36:338–340
6. Zarate Jr CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. J. Clin. Psychiatry 1995;56: 411–417
7. Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, Meltzer HY. Clozapine for treatment-refractory mania. Am. J. Psychiatry 1996;153:759–764
8. Hillert A, Maier W, Wetzel H, et al. Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome: a functional approach. Pharmacopsychiatry 1992;25: 213–217
9. Keck Jr PE, McElroy SL, Strakowski SM. New developments in the pharmacologic treatment of schizoaffective disorder. J. Clin. Psychiatry 1996;57 (Suppl. 9): 41–48
10. Moore NA, Calligaro DO, Wong BT, et al. The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. Curr. Opin. Invest. Drugs 1993;2:281–293
11. Arvanitis LA, Miller BG, Kowalcyk BB, et al. Efficacy of `Seroquel' (quetiapine fumarate) in affective symptoms of schizophrenia. In: Abstracts of the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Honolulu, 1997
12. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, et al. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275:101–113
13. Aprison MH, Takahashi R, Tachiki K. Hypersensitive serotonergic receptors involved in clinical depression—a theory. In: Haber B, Aprison MH, editors. Neuropharmacology and Behavior. Plenum, New York, 1987:23–48.
14. Peroutka SJ, Snyder SH. Regulation of serotonin (5-HT2) receptors labeled with [3H] spiroperidol by chronic treatment with the antidepressant amitriptyline. J Pharmacol Exp Ther 1980;215:582–587
15. Blackshear MA, Sanders-Bush E. Serotonin receptor sensitivity after acute and chronic treatment with mianserin. J Pharmacol Exp Ther 1982;221:303–308
16. Hingtgen JN, Hendrie HC, Aprison MH. Postsynaptic serotonergic blockade following chronic antidepressive treatment with trazodone in an animal model of depression. Pharmacol Biochem Behav 1983;20: 425–428
17. Gandolphi O, Barbaccia ML, Costa E. Different effects of serotonin antagonists on 3H-kitanserin recognition sites. Life Sci 1984;36: 713–721

18. Harrington MA, Zhong P, Garlow S, et al. Molecular biology of serotonin receptors. J Clin Psychiatry 1992; 53(Suppl 10):8–27
19. Kaspur S, Remington G. Serotonin–dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Am J Psychiatry 1996;153: 466–476
20. Bigeon A, Weizman A, Karp L, et al. Serotonin 5-HT2 receptor binding on blood platelets—a peripheral marker for depression?. Life Sci. 1987;41: 2485–2492
21. Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in the brains of suicide victims; 5-HT2 binding sites in the frontal cortex of suicide victims and controls. Am J Psychiatry 1989;146: 730–736
22. Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG, et al. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. Biol Psychiatry 1990;28: 215–222
23. Yates M, Leake A, Candy JM, et al. 5-HT2 receptor changes in major depression. Biol Psychiatry 1990; 27: 489–496
24. Baldessarini RJ, Huston-Lyons D, Campbell A, et al. Do central antiadrenergic actions contribute to the atypical properties of clozapine? Br J Psychiatry 1992;160 (Suppl. 17):12–16
25. Goldstein JM, Arvanitis LA. ICI 204,636 (Seroquel™): a dibenzothiazepine atypical antipsychotic. Review of preclinical pharmacology and highlights of phase II clinical trials. CNS Drug Rev 1995;1: 50–73
26. Kasper S, Praschak-Rieder N, Tauscher J, et al. A risk–benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. Drug Saf 1997;4:251–264
27. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, et al. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275:101–113
28. Potter WZ, Manji HK, Rudorfer MV. Tricyclics and tetracyclics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. Textbook of Psychopharmacology. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995:141–160.
29. Keck Jr PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA. Pharmacologic treatment of schizoaffective disorder. Psychopharmacology (Berl.) 1994;114:529–538
30. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Schizoaffective disorder: role of atypical antipsychotics Schizophrenia Research, 1999;35 (Suppl 1): 5-12

Bölüm 50

ŞİZOFRENİDE RÖLAPS

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ

Şizofreni, çok yönlü klinik yansımaları olan kronik, nüksedici, düzelmeler gösterebilen psikotik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Rölaps, genel olarak devam eden bir atağın iyileşir gibi gözükmesinden sonra altı ay içinde tekrar kötüleşmesidir. Altı aydan sonra olan kötüleşmeler rekürrens olarak adlandırılır. Bazı yazarlar bu iki terimi eş anlamda kullanmışlardır.

Şizofrenide rölaps oranı oldukça yüksektir. İyileşen ilk ataktan sonra hastaların %80'inde rölaps ortaya çıkmaktadır ve bu durum genellikle ilaç kesimiyle alakalıdır (1). Tekrarlayan rölapslarla hastalık belirli bir süre kötüleşme ve işlevsel gerileme gösterir ve genellikle 5-10 yıllık bir periyodun sonunda hastalığın şiddeti ve sebep olduğu yıkım kararlı bir duruma erişir.

Antipsikotikler ilk atak şizofrenlerde en azından ilk bir veya iki yıl için rölaps riskini belirgin olarak azaltmaktadırlar (2). Örneğin bir yıllık randomize plasebo kontrollü bir çalışmada aktif olarak flufenazin dekanoat alan hastaların hiçbirinde bu bir yıl içinde rölaps ortaya çıkmadığı, plasebo grubunun %41'inde ise rölaps gözlendiği bildirilmiştir (3). Yine ilk atak şizofrenlerin incelendiği plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, aktif olarak ilaç kullanmaya devam eden hastaların %46'sında iki yıl içerisinde rölaps görülürken, plasebo alanlarda bu oran %62 olmuştur. Bununla birlikte bu çalışmalarda plasebo alan hastaların %38-59'unun bir veya iki yıl içinde rölaps göstermemesi de dikkat çekicidir. Diğer taraftan tekrarlayan epizotlar halinde seyreden şizofrenisi (multiepisode schizophrenia) bulunan hastalardan uzun süredir ilaçla remisyonda olanların %24'ünde ilacın kesilmesinden sonraki bir ila iki yıl içinde değişiklik ortaya çıkmadığı gözlenmiştir (2). Bu çalışmalardan yola çıkarak, şizofrenlerin önemli bir kısmında antipsikotik kullanmamaları halinde nüks görüleceği söylenebilir. Teorik olarak ilaçsız remisyonda kalan veya ilaç kullanmasına rağmen iyileşmeyen hastalarda antipsikotik kullanılmaması makul bir yaklaşım gibi gözükmektedir. Ne yazık ki literatür, ilaç yanıtıyla ilgili güvenilir öngörüler sağlama açısından yetersizdir (4). Ayrıca günlük pratikte ilk atak akut şizofreni vakalarından hangisinin kendiliğinden ilaç vermeden düzelebileceğini tahmin etmek mümkün değildir (5). Üstelik ilk tedavinin ilaçsız yapılması mantıksız gibi gözükmektedir, çünkü akut alevlenmenin tedavisindeki gecikme kötü prognoza yol açabilmektedir (6,7). Maalesef tipik antipsikotiklerle yapılan

tedaviye yanıt veren ilk atak şizofrenlerin %70-80'inde takip eden beş yıl içerisinde ikinci bir alevlenme görülmektedir (8,9). Bu yüksek nüks oranları, yetersiz süre idame tedavisi ya da tedavinin erken kesilmesiyle ilgili olabilir (2).

Kronik şizofrenler akut vakalara nazaran, hem klinik hem de biyolojik alanda daha büyük morbidite yaşarlar (10). Lieberman (10,11), şizofrenlerde tekrarlayan ataklarla zamanla nöroleptiğe yanıtın bozulduğunu bildirmiştir. Tekrarlayan her atakla birlikte, muhtemelen hastalığa bağlı toksik etkiler veya duyarlılaşmaya bağlı olarak, sonraki epizotlar daha da şiddetli geçmektedir (12,13). Sonuç olarak her rölapsla birlikte, ya hastalığın ilerlemesine, ya da antipsikotiklere direnç gelişmesine bağlı olarak tedaviye yanıtın azalması söz konusudur (12,14,15). Takip çalışmalarında bir önceki epizotta tedaviye yanıt veren hastaların, daha sonraki epizotta iyileşmelerinin daha uzun sürdüğü veya bazılarının iyileşemedikleri tespit edilmiştir (14,15). Bu bulgular tedavi öncesi geçen sürenin remisyon için gereken süreyle ilişkili olabileceğini telkin etmektedirler (14,16,17). Böylece kronik şizofrenlerde erken takip ve tedavinin, rölapsların önlenmesinde en önemli etken olduğu ortaya çıkmaktadır (7,18,19).

Çift kör klinik araştırmaların sonuçları, atipik antipsikotiklerin rölapslarla seyreden kronik şizofrenlerin tedavisinde ilk sıra ajan olarak kullanılabileceklerini ve bunların olumlu yan etki profillerinin tedaviye uyuncu arttırabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak halen hastalığın kronik fazındaki etkinlikleri ve sonuçlarıyla ilgili yeterince karşılaştırmalı çalışma bulunmadığından aralarında seçim yapmak güç gibi görünmektedir.

Son birkaç yıldır hastanın idame tedavisinde gösterdiği işbirliği ve gayretli olması gibi yeni prognostik faktörler ortaya atılmıştır. Şizofren hastaların çoğu, birkaç hafta veya ay içerisinde tedaviyle hastalık belirtilerinde belirgin azalma gösterebilirler. Fakat bunların ancak %60'ı kesintisiz ilaç tedavisine devam ettikleri taktirde, toplum hayatına döndükten sonra bu iyilik halini sürdürebilirler. Plasebo kontrollü idame çalışmalarında bu konu ayrıntısıyla gösterilmiştir. Hastalar idame tedavisini ne kadar sıklıkla aksatırlarsa (yani uyunçları bozulursa), rölaps da o sıklıkla ortaya çıkar.

Şizofreninin uzun süreli tedavisi, hastanın klinik durumu, sosyal katılımı, ailenin hastaya karşı tutumu ve hastanın ilaçlara karşı duyarlılığına göre farklılıklar gösterir. Yan etkilerin içinde özellikle geç diskineziden, düşük doz veya aralıklı tedaviyle sakınılabileceği bildirilmektedir. Ancak yine de geç diskinezi gelişimini nöroleptik tedavisi dışında etkileyen çok sayıda faktör olduğu da bilinmelidir. Tekrarlayan epizotlar halinde seyreden şizofrenide (multiepisode

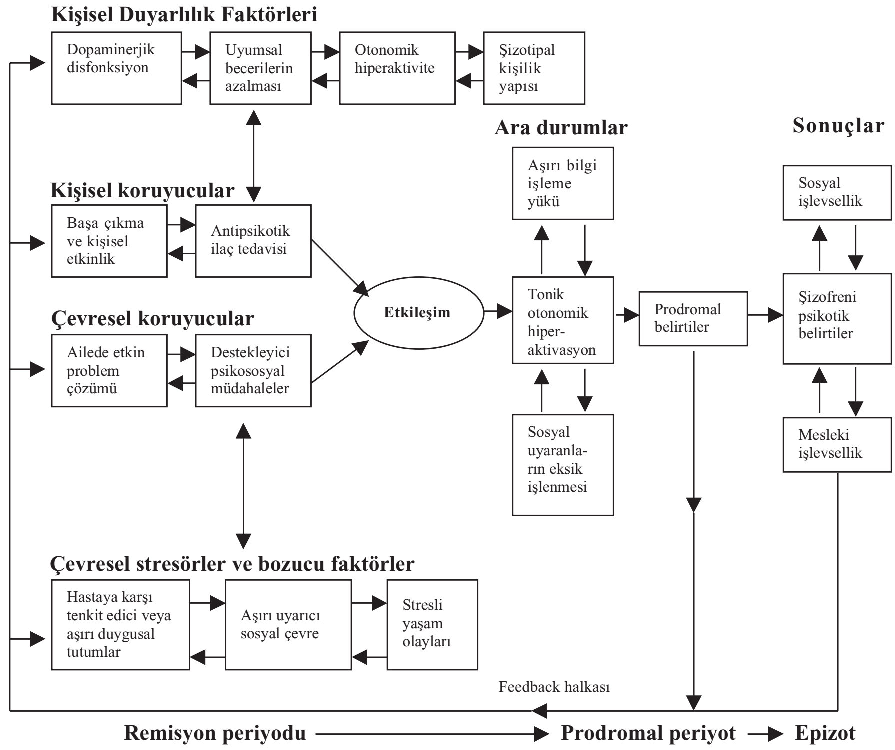
schizophrenia) ilacın kesilmesinden sonra rölaps, bir hafta, ya da bir yıl gibi farklı sürelerden sonra ortaya çıkabilir. Yeni epizodun hangi şiddette ve ne kadar süreyle devam edeceği belli değildir. Ancak nöroleptik tedavisi altındaki bir şizofrende rölaps hem daha seyrek, hem de daha düşük şiddette oluşmaktadır.

Şizofreninin farmakolojik tedavisi üç aşamalı olarak yapılır: Akut, idame (continuation) ve profilaktik tedavi. Akut tedavi, hastalığın pozitif, renkli (florid) belirtilerini ortadan kaldırmaya yöneliktir. Nöroleptikler ortalama olarak 4-6 haftalık bir süre içinde bu belirtilerde belirgin bir iyileşme sağlarlar. Hastaların bu süre içinde nöroleptiklere verdiği cevap, sonraki tedavi açısından da bir öngörü sağlar. Akut tedavi sırasında maksimum iyilik hali sağlandığı anda, idame tedavisine geçilebilir. İdame tedavisi, tedavisiz geçen bir epizodun sürebileceği uzunluktan daha kısa olmamalıdır. Bundan sonraki tedavi profilaktik tedavidir ve geçirilmiş epizotla değil, yeni bir epizodun gelmesini engellemekle ilgilidir.

RÖLAPSI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Remisyondaki bir hastanın rölaps yaşayıp yaşamayacağını belirleyen faktörler hakkında çeşitli gözlemler yapılmıştır. Rölapsların önlenebilmesi için, psikotik rölapsı etkileyen çevresel ve biyolojik faktörlerin anlaşılması önemlidir. Bu faktörler arasındaki etkileşimleri açıklayan çeşitli modeller önerilmiştir. Aşağıdaki şekilde bu modellerden biri gösterilmektedir (20). Rol oynayan faktörlerden bazıları nispeten önemlidir ve özellikle üzerinde durulmalıdır. En önemli koruyucu faktör, antipsikotiklerle idame tedavisinin titizlikle sürdürülmesidir. Şizofrenide rölaps için başlıca risk faktörleri arasında psikososyal stresörler, madde kötüye kullanımı, antipsikotik tedavinin vaktinden önce azaltılması veya kesilmesi ile hastalığın kendi doğası sayılabilir. Bir çalışmada, şizofrenik rölaps öncesi üç haftalık dönemde hastaların %60'ının sosyal veya psikolojik travma (ebeveyn ölümü, taşınma, vs) yaşadıkları tespit edilmiştir. Bazı hastalar, uygun akut ve idame tedavilerine rağmen klinik bir düzelme göstermeyebilirler. Ancak muhtemelen bu hastalar, ilaç kesilmesi ile beraber daha kötü bir gidiş gösterecek nitelikteki hastalardır. Paranoid tip şizofrenide tedaviye yanıt nispeten zayıftır. Bu hastaların ilaç reddinin tedaviye cevabı azalttığı bir gerçektir. Depo preparatların kullanılması tedavide olumlu gelişmeler sağlamıştır.

Aile tedavisinin de rölaps hızını düşürmede oldukça büyük önemi olduğu ortaya çıkmıştır. Aile tedavileri evde, hastanede veya sosyal destek kurumlarında yürütülebilir. Birçok çalışmada aile terapisiyle birlikte yapılan antipsikotik tedavinin rölapsları daha büyük oranda önlendiği görülmüştür.



Şeki l: Şizofreni seyrini ve psikotik rölapsı etkileyen çevresel ve psikobiyolojik faktörler

Rölapsı etkileyen bir faktör de, premorbid uyumdur. Premorbid uyumu, sinsi başlangıçlı bir hastalıkta değerlendirmek oldukça güç olabilir. Premorbid uyumu iyi olan hastaların rölapsları daha geç oluşur ve daha kolay atlatılır. Rölapsı etkileyen diğer faktörler arasında, içgörü yokluğu, sosyal destek kaybı, sinsi başlangıç ve ilk hastalık başlangıcından tedaviye alınma anına kadar geçen süre, ya da ilk epizodun tedavi edilip edilmemesi sayılabilir.

Bir veya daha fazla psikotik atak geçiren hastalarda rölaps oranı oldukça yüksektir ve tedavi görmediği taktirde psikotik bir atağı takip eden yılda bu insidens %50 ile 80 arasında değişir (21). Psikozun bizzat kendisinin hastalığın uzun süreli prognozu açısından zararlı olabileceği ispat edilmiştir. Bununla ilgili ilk kanıt, bazı çalışmalarda ilk atak şizofrenide tedavisiz geçen hastalık süresi (TGHS) ile prognoz arasında bir ilişki olduğunun ortaya konmasıdır. TGHS uzun olan şizofrenlerin ilk atağı takip eden üç yıl boyunca daha yavaş

iyileştikleri, tam iyileşme oranlarının daha düşük olduğu, daha yüksek rölaps riski taşıdıkları ve tedavi giderlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16,22-24). Yalnız son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda bu sonuçlarla çelişen bulgular da elde edilmiştir (25-27). Yavaş başlangıçlı sinsi bir hastalığı olanların, klinik olarak dikkat çekmeden önce aylarca hatta yıllarca toplum içinde sessizce kalabilmeleri ve TGHS'nin uzun olması sebebiyle daha kötü prognoza sahip olmaları mümkündür (28,29). Hastanede yatan psikotik hastalarda yapılan çalışmalarda, biyolojik tedavi (antipsikotik ilaç veya EKT) alanlarda prognozun, sadece psikoterapi alanlardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (6,30). Başlangıçta sadece psikoterapi alan bu hastalar daha sonra ilaçla tedavi edilmiş ve olumlu klinik yanıt alınmıştır. Ancak takip eden üç yıl boyunca, gördükleri tedavilerde herhangi bir değişiklik olmasa da, bu grupta daha büyük rölaps oranları ve daha sık hastaneye yatış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastalarda 'işlevselliğin genel değerlendirmesi' (İGD) puanlarının ilk tedaviyi takip eden altı yıl çok az gerilediği bildirilmiştir. Sonuç olarak hasta grupları arasındaki esas farkın, psikoterapi grubuna somatik tedavinin geç verilmesi olduğu, bunun da kötü prognoza katkıda bulunduğu iddia edilmiştir (30).

Hastalık epizotlarının sonlanımı ve rölaps arasında da bir ilişki var gibi görünmektedir. Özellikle her rölaps epizodu ile birlikte tedaviye yanıt vermeyen hasta oranının giderek arttığı bildirilmiştir (12,21).

Genellikle akut epizottan sonraki ilk rölaps, sonraki rölapslara göre daha uzun bir aradan sonra gelmektedir. İlk rölaps üç yıllık bir gecikme gösterebilir (31). Daha önce sinsi başlangıçlı şizofrenide prognozun ilaç tedavisine rağmen kötü olduğu vurgulanmıştı. Eğer hastalığı sinsi başlayan şizofrenler dışarıda bırakılarak diğer hastalara idame tedavisi olarak plasebo ya da nöroleptik uygulanırsa, nöroleptik grubunda rölapsın plasebo grubuna göre çok düştüğü gözlenmiştir (31).

Öte yandan prognozu iyi olan hastaların, çoğu kez plasebo alsalar bile, aktif nöroleptik tedavisi altındaki kötü prognozlu hastalara göre daha düşük oranda rölaps gösterdikleri bildirilmektedir (sırasıyla %27'ye karşılık %67). İyi prognozlu hastalar üzerinde ilaç tedavisinin daha kötü etki yaptığını bildiren çalışmalar da vardır (32,33). Bu çalışmalarda kötü prognozlu hastaların, ilaç idame tedavisinden iyi prognozlulara göre daha fazla faydalandığı tespit edilmiş, ancak bu çalışmalar teyit edilmemiştir. Gerçekten de bazı hastalar, ayları, hatta bir yılı bulan bir süre içinde hiç tedavi almadan klinik olarak iyi durumda kalabilmektedir. Belki bu hastalara yan etki riski dikkate alınarak

nöroleptik verilmemesi yerinde olur. Ancak bu hastaların akut tedavinin hemen sonunda nasıl ayırt edilebileceği tartışılmalıdır. Ayrıca hastaların ilk bir yıla kadar uzayan süre içinde tedavisiz rölaps göstermemeleri daha da uzayan sürede rölapsın gelmeyeceği anlamına gelmez. Bu tür hastaların uygun ayrımının yapılamadığı günümüzde, bütün hastalara akut tedavinin sonunda düşük doz ya da aralıklı tedavi başlamak ve ilk alevlenme belirtisi görüldüğü anda doz artışına gitmek en uygun yöntemdir.

Bütün bunlardan başka şizofrenideki rölapsı etkileyen, evli ya da bekar olma, hastalığın klinik alt tipi, sosyal desteğin derecesi, afektif komponentin önde olup olmaması, hastanın bulunduğu sosyal sınıf, stres, hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile ailede yüksek duygu dışa vurumu bulunup bulunmaması gibi demografik, psikososyal ve klinik faktörler vardır. Hastanın evli olması, genellikle premorbid uyumun da iyi olduğunu gösteren dolaylı bir faktördür. Uygun ve anlayışlı bir eş, rölaps riskini azaltıcı bir etmendir. Afektif komponentin hastada ön planda oluşu, çoğu araştırıcıya göre rölapsı azaltan, daha az araştırıcıya göre de rölapsı arttırıcı ya da rölaps üzerinde etkisi olmayan bir etmendir. Düşük sosyal sınıflarda ilaca uyunç (compliance) zayıftır. Bu da rölaps üzerinde olumsuz etkide bulunur. Fakat uzun etkili depo preparatlar bu olumsuzluğu ortadan kaldırmıştır.

Yüksek Duygu Dışavurumu

Yüksek duygu dışavurumu (high expressed emotion, HEE), uzunca bir süredir psikiyatri literatürünün önemli tartışma noktalarından birisini oluşturmaktadır. Özellikle şizofren hastaların rölapsını belirleyen en önemli faktörlerden birisi olduğu konusunda pek çok araştırıcı hemfikirdir.

Yüksek duygu dışavurumunun ne olduğu, hangi değişkenlerden oluştuğu araştırıcılar ve klinisyenler için az çok bellidir. Zaman içinde bu değişkenlerde bazı değişimler olmuştur. Brown, beş değişkeninin şizofreni rölapsı üzerinde etkili olduğunu ifade etmiştir (34). 1) Hastaya karşı duygu dışavurumu, 2) Hastaya karşı hostilite 3) Hastaya karşı yönlendirici davranış, 4) Hasta tarafından akrabalara yöneltilen duygu dışavurumu 5) Hasta tarafından akrabalara yöneltilen hostilite. Brown'ın bildirdiği bu beş faktör 1960'lı yıllara aittir. Brown, o yıllardaki çözümlemelerine dayanarak, 1972 yılında duygu dışavurumunu yeniden tanımlamıştır. Brown'ın bu tanımlaması şu noktaları içerir:

1. Evde birisi hakkında eleştirilerde bulunulması (eleştirinin niteliği ve ses tonunun yüksekliğine göre karar verilmesi).
2. Hastaya karşı düşmanlığın varlığı ya da yokluğu ve bunun derecesi.

3. Doyumsuzluk.
4. Hastaya karşı yakınlığın, sıcaklığın değerlendirilmesi.
5. Akrabaların hastayla ilişkilerinde aşırı fedakarlık, müdahalecilik göstermeleri ve kendilerinin iç dünyalarını hastanınkinden ayıramamaları.

Bu ve benzeri HEE değişkenlerini dikkate alarak yapılan rölaps çalışmalarının çoğunda yüksek rölaps hızının HEE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Yüksek duygu dışavurumunu etkileyen faktörlerden birisi sosyoekonomik durumdur. Yüksek sosyoekonomik gruplarda eleştirel tartışmalar daha fazla olur. İkinci faktör ise ülkenin gelişmişlik düzeyidir. Gelişmiş ülkelerde, az gelişmiş ülkelere göre daha fazla HEE'ye rastlanır. Örneğin Hindistan'daki ailelerde, Danimarka ve İngiltere'dekilere göre daha düşük düzeyde HEE görülür. HEE'yi etkileyen üçüncü faktör kültürel farklılıklardır. Örneğin İngiliz aileler, Amerikan ailelerine göre daha az eleştirisel tartışmalar yaparlar. Dördüncü faktör ise hastaların özellikleridir. Sosyal olarak geri çekilmiş, içe kapanık hastaların ailelerinde HEE daha yüksektir. Ayrıca annelerin HEE'si, babalara göre daha yüksektir.

Yüksek duygu dışavurumunun bulunduğu ailelerde yapılan kimi düzenleme ve müdahaleler, bu tür rölapsları azaltıp remisyon dönemlerini uzatabilmektedir. HEE gösteren ailelerdeki hastaların yaşam olayları karşısında gösterdikleri otonomik tepkiler, düşük duygu dışa vurum (low expressed emotion, LEE) gösteren ailelerdeki psikotik hastalara göre daha fazladır. Yaşam olayları denilince akla hemen alışılmış üçlü (ölüm, doğum ve evlilik) gelmektedir. Halbuki bunların dışında da hastaların prognozunda etkili yaşam olayları vardır. Örneğin trafik kazaları, ev ve iş değişikliği bunlar arasındadır. Hatta bazen hastalarda psikiyatrik görüşmenin kendisi bile otonomik değişikliklere neden olabilen bir yaşam olayıdır. On yıl arayla yapılmış çalışmalarda HEE'nin rölaps üzerindeki etkileri aynı bulunmuştur. HEE gösteren ailelerde rölaps hızı %50 iken LEE gösteren ailelerde %16 dır.

Yüksek duygu dışavurumunun çeşitli şekillerde değerlendirilmesi söz konusudur. Bu değerlendirmelerde genellikle, eleştiricilik, hostilite ve aşırı koruma kollamanın olup olmadığına bakılır. Duygu dışavurumunu değerlendiren Camberwell aile görüşmesindeki eleştirel yorumların %30'unun pozitif, %70'inin negatif belirtilere yönelik olduğu görülmüştür. Hasta yakınları bu belirtileri bir hastalık belirtisi olmaktan çok, hastanın tembelliğine, bencilliğine veya soğukluğuna bağlama eğilimindedirler. Aile içi diyaloğun az, tartışmaların ise fazla olduğu, hastalığı kabullenmeyen, hastanın ihtiyaçlarına

saygı göstermeyen, kriz durumlarında katı, değişken tepkiler veren, sorumluluk almaktan kaçınan ailelerde rölaps riski daha fazladır.

Bütün bunların biyolojik bir karşılığının bulunup bulunmadığı araştırıldığında ise, otonomik değişikliklerin değerlendirilmesinin en uygun yöntem olduğu görülmüştür. İnsan organizması kendini tehlikede hissettiği zaman bu tehlikeye karşı kendini hazırlar; kan şekeri yükselir, kalp atımı hızlanır, solunum değişir ve terleme başlar. Terleme anında cilt üstüne çıkan tuz, elektriksel iletiyi kolaylaştırır. Bundan faydalanarak çok hafif ölçülerdeki terlemeleri belki dışarıdan gözleyemeyiz, ancak deri iletimini (conductance) ölçerek cilt üzerinde ne kadar tuz bulunduğunu, dolayısıyla da ne ölçüde terleme olduğunu niceliksel bir değer olarak belirleyebiliriz. Deri iletimi kayıtlarında her zaman bazal değerin üzerinde dalgalanmalar olduğu görülür. Bu dalgalanmaların, sıklıkla ses gibi alarma geçirici uyaranlara karşılık geldiği görülmüştür. Bazı dalgalanmalar ise spontan karakterlidir. Bu fizyolojik değişiklikler, hastaların belirtilerine paralellik gösterirler ve dakika dakika farklılaşırlar. Örneğin, hasta işitsel varsanılarını duyduğu anlarda bu deri iletimi artar. Bazen de hastanın varsanılarını sakladığı, ama pür dikkat bir şeyleri dinleyip anlamaya çalıştığını fark ederiz. İlginç olarak bu anlarda da deri iletiminde bir artış ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışma, laboratuar değil de hastanın kendi ortamında, evinde yapıldığında ilginç sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Aile üyelerinden birisi hastanın bulunduğu odaya girdiğinde, eğer hasta HEE gösteren bir ailenin üyesi ise, hemen deri iletiminde artış gözlenmektedir. Ancak hasta LEE gösteren bir aileden ise, deri iletiminde değişiklik olmamakta ya da çok az olmaktadır.

Yüksek duygu dışavurumundan belki de daha önemli olarak, yalnız yaşamanın ve yeni bir yaşam olayı geçirmiş olmanın da deri iletimi spontan dalgalanmalarını arttırdığı gözlenmiştir. Hem de bu artış HEE grubundaki artışlardan daha yüksektir (HEE grubunda 16.3/dakika, yeni bir hayat olayı geçiren ve yalnız yaşayanlarda 26/dakika). İlginç olarak bu son grubun spontan dalgalanma aktivitesi, hastaneye yatışla birlikte birden bire düşmektedir. O halde bu tür hastaların hospitalizasyonu, tedavi edici etkiyle beraber, koruyucu etki elde etmek için de yapılabilir.

Nöroleptiklerin Kesilmesi

Şizofrenide profilaktik tedavi ve idame tedavisi kavramı 1960'lı yılların sonlarından itibaren rutin uygulamaya girmiştir. Ancak bu uygulamada rölaps

hızının düşüşüyle birlikte, hastalarda hiperkinetik hareket bozukluğu prevalansının %5'ten %20'lere tırmanması, nöroleptiklerle idame tedavisini yeniden gözden geçirmeyi gerekli kılmıştır.

Şüphesiz nöroleptik idame tedavisi, rölapsı önleyici bir faktördür. Fakat bu tedaviye yukarıda bahsedilen nedenlerle çok uzun süre başlangıç dozuyla devam etmek yerinde olmayacaktır. Öte yandan, nöroleptiklerin birden bire kesilmesi de 'aşırı duyarlılık psikozu' denilen bir psikoza yol açmaktadır (35,36). Bu durumda hangi nöroleptiklerle, hangi doz ve sürede idame tedavisine devam etmek gerekir? Bu konudaki farklı sonuçlara rağmen, Peselow ve ark.nın bulguları dikkat çekicidir. Söz konusu çalışmada, 33 kronik şizofren hastaya (deney grubu) ortalama iki haftada bir 30mg ve 32 kronik şizofren hastaya da (kontrol grubu) ortalama iki haftada bir 33mg depo flufenazin tedavisi uygulanmış ve deney grubunda 2 haftada bir en fazla 12.5 mg'lık bir doz indirimi yapılarak toplam 2-20 haftalık bir zaman aralığı sonunda ilaç tamamen kesilmiştir (Her iki gruba da nöroleptiklerin yanı sıra antiparkinsonian ilaç verilmiştir). Bu durumda, ilk 1.5 ay içinde her iki gurupta da rölaps görülmezken, üçüncü ayın sonunda deney grubunda yaklaşık %9, kontrol grubunda %3 oranında rölaps görülmüştür. Beşinci ayın sonunda deney grubunda oran %30'a yaklaşırken, kontrol grubunda %10'a ulaşmamıştır. Yedinci ayın sonunda ise rölaps hızı deney grubunda %65, kontrol grubunda ise %18 olmuştur. Hastaların takibi 14. ayın sonunda bırakılmış ve bu sürenin sonunda deney grubunda ancak %15 hasta rölaps göstermemiş halde kalırken (%85 rölaps), kontrol grubunda %65 hasta rölaps geçirmeden (%35 rölaps) kalabilmiştir. Burada ilginç olan nokta, deney grubunun ilaç almaya devam ettiği ve özellikle kontrol grubuna yakın dozlarda ilaç aldığı ilk 1.5 aylık dönem içinde her iki grupta da rölaps görülmezken, deney grubunda ilacının daha da azaltıldığı ileriki aylarda ve özellikle ilacın tamamen kesildiği beşinci aydan sonra iki gurup arasındaki rölaps farkının büyümeye başlamasıdır. Bu durumda depo flufenazinin iki haftada bir verilen ortalama 30 mg'lık dozlarda hastayı rölapstan bir yılı aşkın bir süre %65 olasılıkla koruyabildiği, hatta flufenazinin daha düşük dozlarının dahi hastayı rölapstan koruduğu söylenebilir. Daha önceki çalışmalarda, ilaç kesildikten sonraki rölaps oranları daha da yüksek bulunmuştur. Bunlara göre ilk üç aydaki rölaps %33, ilk 6 aydaki rölaps ise %70'dir (37,38).

Uzun süreli tedavi gören şizofrenlerin kendilerini iyi hissettikleri dönemlerde ilaçların bir süre kesilmesinin ve sadece rölapsın ilk belirtilerinin ortaya çıkması halinde tekrar alışılmış tedaviye dönülmesinin daha uygun bir yaklaşım olduğu ileri sürülmüştür. 'Aralıklı' ya da 'hedef' tedavisi olarak adlandırılan bu strateji

görünüşte uzun vadedeki riskleri ve yan etkilerle bağlı subjektif sıkıntıları azaltabilmektedir (5,39). Bu strateji birkaç büyük ölçekli kontrollü çalışmada test edilmiş (2,40) ve bu çalışmaların hepsinde, aralıklı tedavideki rölaps oranlarının kesintisiz tedaviden yaklaşık iki kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu açıdan kesintisiz tedavi tercih sebebidir. Kesintisiz tedavi ile ilgili daha önceki kararsızlıklar, kısmen tipik antipsikotiklerle ilgili geç diskinezi riskinden kaynaklanmaktaydı (2). Bununla birlikte klozapin tedavisinin kullanıldığı çalışmalarda geç diskinezi riskinin yok denecek kadar düşük olduğu ve hatta bir kısım geç diskinezi vakasının tedavisinde klozapinin faydalı olduğu tespit edilmiştir (41). Ayrıca olanzapin gibi yeni antipsikotiklerin klasik antipsikoniklere oranla daha düşük geç diskinezi riski taşıdıkları gösterilmiştir (42). Aynı durum diğer atipikler için de geçerlidir. Bu yüzden atipik bir antipsikotikle yapılacak kesintisiz tedavi geç diskinezi riskini azaltarak rölapsın önlenmesinde en iyi strateji gibi görünmektedir (2).

Farklı araştırıcıların ortak bulgusu, düşük doz idame tedavisi ile stabil kalan hastaların, yüksek doz tedavi ile stabil kalanlara göre daha uzun süre rölaps yaşamadıklarıdır (43,44). Bunun doğal sonucu olarak ilk 6 aya kadar rölaps gösteren hastalar genellikle daha yüksek dozda idame tedavisi uygulanan hastalardır. Ancak bu hastalar şüphe yok ki, aldıkları yüksek doz ilaç nedeniyle rölaps göstermemişler, aksine şiddetli klinik belirtiler nedeniyle yüksek dozdaki idame tedavisiyle kontrol altında tutulabilmişlerdir. Daha sonra da bu yüksek doza rağmen, klinik belirtilerin ağırlığına bağlı olarak rölaps meydana gelmiştir.

İdame tedavisinin kesilmesinin gerektiği geç diskinezi tehlikesinde, tanının belirlenemediği durumlarda, örtülü ya da maskeli diskinezide, veya gebelik halinde erken bir rölapsın önlenebilmesi için plasebo uygulaması önerilebilir. Greenberg'in (37) her iki ayda bir, 1 günlük plasebo uygulaması ile, bir yılı aşkın süre ile rölapsını önleyebildiği hastalar olmuştur.

Diğer yandan, rölaps ile karıştırılmaması gereken bir durum, 'aşırı duyarlılık psikozudur'. Chouinard tarafından etraflı biçimde aydınlatılmış bu tabloda nöroleptiğin ani olarak kesilmesi ile birlikte, birkaç gün içinde çıkan renkli bir psikoz tablosu söz konusudur. Aşırı duyarlılık psikozunda, nöroleptik blokajı altında dopamin reseptörlerinin sayıca artması (up-regulation) ve/veya aşırı duyarlı hale gelmeleri suçlanmaktadır. Sayıca artmış ve/veya aşırı duyarlı hale gelmiş reseptörler, ilacın kesilmesi ile beraber birden serbest hale gelerek, merkez sinir sisteminde eskisinden daha fazla dopaminerjik aktivasyona neden olurlar. Bu da renkli bir psikoz tablosunun gelişmesine neden olur. Şüphesiz bu durumda yarılanma ömrü kısa olan dopamin reseptör blokörleri, [örneğin

metoklopramid (t_ = 12 saat)] reseptörleri daha kısa sürede boşalttıklarından, bu ilaçlarla aşırı duyarlılık psikozu daha belirgin olarak izlenebilir. Ayrıca yüksek doz ilaç uygulamaları, ilaç kesildikten sonra daha şiddetli bir psikoz tablosu ortaya çıkarabilir, çünkü yüksek doz nöroleptik, daha fazla reseptör duyarlılığı ve daha da artmış bir reseptör sayısı oluşturmaktadır (36).

PSİKOTİK RÖLAPSLARIN ÖNCEDEN GÖRÜLMESİ VE ENGELLENMESİ

Psikotik rölapsların önlenmesi, şizofrenlerin tedavi programında üzerinde durulması gereken çok önemli bir noktadır (45). Psikotik epizotlar hastanın kendisi ve çevresi için ağır bir yük oluşturmaktadır. Psikoz, bireyin psikososyal işlevselliğini bozan bir hastalıktır. Psikotik dekompanzasyon ayrıca ciddi miktarda mali yük getirmektedir (46-48). Psikotik rölaps riskinin azaltılmasında, uygun antipsikotik ilaç tedavisinin yanında, psikososyal yaklaşımlar da mutlaka gereklidir. Bu tür yaklaşımlara psikolojik eğitim, aile desteği ve beceri kazandırma gibi uygulamalar örnek olarak verilebilir. Unutulmamalıdır ki, hastaneden taburcu edilmeyi takip eden bir yıl içinde tedaviyi bırakan hastaların yaklaşık %75'i rölaps yaşamaktadır (45,49,50). Düzenli olarak antipsikotik tedavi ve yanında temel psikososyal danışma sağlanan hastalarda bu oran %40-50'lere düşmektedir (51-53). Ancak yüksek duygu dışavurumu olan ailelerde risk %60'a kadar çıkabilmektedir (54). Psikotik rölapsların ortaya çıkışında tedaviye uyunç sağlanamaması (non-compliance) en büyük risk faktörüdür (55-57). Uyuncun sağlandığı optimal ilaç tedavisi ve beraberinde uygun psikososyal yaklaşımlarla, rölaps oranları %20'ye kadar düşürülebilmektedir (49,51,58). Başka bir anlatımla bugünkü psikiyatri pratiğinde, biyolojik ve psikososyal girişimlerin geliştirilmesi ve optimal kullanımı yoluyla, rölaps oranlarının daha da düşürülmesi mümkün görünmektedir.

Şizofrenlerde rölaps nadiren ani olarak ortaya çıkar. Genellikle hastaların stabil durumdan daha psikotik bir duruma ilerledikleri bir periyot mevcuttur. Bu süreçte erkenden yapılan bir müdahale tam bir rölaps oluşumunu önleyebilmekte ya da rölapsın şiddetini azaltabilmektedir. Gözlem çalışmalarında, hastaların tedricen realiteden uzaklaşarak bir durumdan diğerine geçtikleri tespit edilmiştir. Retrospektif çalışmalarda hastalar ve aile bireylerinin sıklıkla psikotik rölapstan birkaç hafta önce uykusuzluk, konsantrasyon güçlüğü, bitkinlik ve duygudurum değişiklikleri gibi belirtilerin bulunduğu bir dönem tanımladıkları saptanmıştır (59,60). Bu çalışmalarda, hastalarda daha ciddi bir psikotik tablo oluşmadan önce sıklıkla disforik belirtiler ve hafif psikotik belirtiler de gözlenmiştir.

Şizofreni hastalarında rölapsın önlenmesine yönelik olarak, son yıllarda erken tanı ve erken müdahale kavramlarına ilgi giderek artmıştır. Psikozun tekrarladığına dair 'erken uyarı belirtileri' (prodromal belirtiler) saptanabildiği taktirde, hastalığı önleme stratejisinin odak noktası erken müdahale olmalıdır. Erken müdahalenin amacı hastadaki dengenin tekrar sağlanmasıdır. Bu tür girişimler, ilaç rejiminin değiştirilmesi şeklinde ve psikososyal yaklaşım tarzında olabilir (61-66). Prodromal belirtiler ve gerekli girişimler, hastanın tedavi ve bakımıyla ilgili herkesle (hastanın kendisi, sağlık personeli, aile bireyleri ve arkadaşları) paylaşılmak üzere bir 'belirti tanıma planına' kaydedilmelidir.

Prodromal belirtiler oldukça çeşitlidir ve kişiden kişiye büyük faklılıklar gösterir (59). Genel belirtiler şeklinde (anksiyete, ajitasyon, disfori, güvensizlik) olabileceği gibi, psikozun başlangıç fazında görülen spesifik davranış örüntüleri (örneğin acayip elbiseler giyme, abartılı saç stilleri) şeklinde de olabilir. Bu tür davranış kalıplarına 'eksantrik davranışlar' (idiosyncratic behaviours) adı da verilir (62,67-69).

Psikotik rölapsların önceden tahmin edilmesi, gerçekçi bir yaklaşımdır. Bilimsel kanıtlar, programlı bir şekilde uygulanan erken tanı girişimlerinin rölapsları azaltabildiğini göstermektedir. Özgün ve özgün olmayan belirtiler, yapılandırılmış ölçekler, klinik değerlendirme, aileler, hastalar ve klinisyenleri kapsayan çok boyutlu bir inceleme ile rölapsın önceden tahmini oldukça başarılı biçimde yapılabilmektedir.

Bizzat psikotik belirtilerin varlığı ile prognoz arasında bir ilişki varsa, hastalığın önceden kestirilerek önlenmesi ve daha önce bir psikotik epizot geçirenlerde de rölapsın önceden görülmesi ve önlenmesi çok önemlidir. Rölapsların önlenmesinin en etkin yolu, idame tedavisinin devamını sağlamaktır. Hastalıklarının tedavisi boyunca şizofrenlerin çoğu çeşitli sebeplerle ilaçlarını kesmektedirler. Bu durumda bazı önemli sorular gündeme gelmektedir: Rölapsları yeterince kestirebiliyor muyuz? Öyle ise, nasıl? Ve bu bilgi hastanın prognozunu düzeltmek üzere klinik uygulamaya nasıl yansıtılabilir?

Rölaps önceden kestirilebilir mi?

Bu alanda 1980'lerden önce sistematik araştırmalar çok azdı. Evvelki bazı çalışmalar rölaps prodromunun fenomenolojik tanımlanması konusuna odaklanmışlardı. Özellikle psikozun ortaya çıkışından önce hastaların çeşitli aşamalardan geçtiği geçici bir model önerilmiştir. Çalışmadan çalışmaya bu aşamalar değişkenlik gösterse de, genelde hastaların psikotik olmayan

belirtilerden eşik altı psikotik belirtilere ve ardından tam rölapsa ilerledikleri ileri sürülmüştür (70,71). Bu sıranın rölapsın ortaya çıkış hızından bağımsız olduğu belirtilmiştir (70). Birçok çalışma, psikozun bu özgün olmayan belirtileri takip ettiği varsayımına dayansa da, gerçekten durumun böyle olduğu açık değildir. Dikkatle değerlendirildiğinde, hafif düzeydeki psikotik belirtilerin aslında prodromal dönemde var olabileceği (72,73) ve özgün olmayan prodromal belirtilerin gerçekte psikotik belirtilerle mücadele eden hastanın yaşadığı güçlüklere ikincil olabileceği (69) ileri sürülmüştür.

Rölapsların tahminiyle ilgili ilk araştırmalar 1980'lerde yayınlanmıştır. Bir çalışmada hem hastalar, hem de aileleri tarafından rölaps öncesi özgün olmayan değişiklikler saptandığı bildirilmiştir (59). En sık gözlenen erken belirtiler sinirlilik, artmış gerginlik ile uyku ve iştah değişiklikleridir. Özgün olmayan 'erken uyarı belirtilerinin' (early warning signs; EUB) ortak olduğu çeşitli benzer çalışmalar yayınlanmıştır (67,74,75).

Bu alandaki daha ayrıntılı bilgiler, 1980'ler ve 1990'larda yapılan ilaç çalışmalarının yorumlanmasından gelmiştir (76-78). Bu çalışmaların bazıları, sürekli idame tedavisine karşılık aralıklı ilaç tedavi stratejisinin etkinliğini araştırmıştır. Bazılarında da hastalar, sürekli ilaç tedavisi görenler ve rölapsın EUB görüldüğünde müdahale edilmek üzere ilaçları kesilenler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Genel olarak bu çalışmalarda sürekli idame tedavisinin aralıklı tedaviden üstün olduğu gösterilmiştir (79). Sadece EUB görüldüğünde başlanan tedavi (hedeflenmiş tedavi) yönteminde ise, hastalığın doğal seyrinde beklenenden daha düşük rölaps oranları elde edilmiştir (79). Ayrıca aralıklı ilaç tedavisindeki rölaps oranları, hedeflenmiş nonfarmakolojik tedavi yaklaşımına nispetle daha düşük gibi gözükmektedir. Bir çalışmada iki yıl boyunca aşağıdaki üç yöntemden biri ile tedavi edilen psikotik hastalar incelenmiştir (76): (a) idame antipsikotik ilaç tedavisi, (b) kademeli ilaç bırakma ve rölapsın erken belirtileri görüldüğünde yeniden başlama, (c) ilaç bırakma ve rölapsın erken belirtileri görüldüğünde ilaçsız krize müdahale. Krize müdahale grubunda ilaç tedavisi sadece tam rölaps ortaya çıktığında önerilmiştir. Rölapsın kestirilmesi, daha önceki çalışmalardan elde edilen altı özgün olmayan belirti baz alınarak yapılmıştır. Bu çalışmadan iki ilginç sonuç çıkmıştır: İlki, EUB'nin duyarlılığı ve pozitif kestirme değeri (positive predictive value; PKD) düşük, ancak rölapsı kestirme açısından özgünlüğü yüksektir. İkincisi, ölçümlerin rölapsı kestirme kapasitesi düşük olmasına rağmen, aralıklı tedavi grubunda klinik sonlanım, krize müdahale grubundan daha iyidir. Böylece özgün olmayan EUB'nin rölapsı kestirme değeri düşük olsa da, uygulanan erken tanı ve müdahale stratejisinin klinik açıdan değerli olduğu sonucuna varılmıştır.

Öneriler

Şizofreni hastalarının büyük bir kısmında rölapsın önceden kestirilmesi ulaşılabilir bir hedef gibi görünmektedir. Bu işlemin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için, çeşitli faktörlerin entegre bir düzen dahilinde bir araya getirilmesi gereklidir (80). Bu faktörler şunlardır:

(a) Özgün olmayan prodromal belirtiler ve psikozla ilişkili özgün belirtilerin tespiti. Özgün olmayan belirtilerden özellikle yararlı olanlar, duygudurum belirtileri (disfori, gerginlik, anksiyete) ve vejetatif belirtilerdir (uyku ve iştah değişiklikleri). Özgün belirtiler ise, eşik altı ya da geçici psikotik belirtileri içerirler. Ayrıca önceki ataklarda görülen hastaya spesifik belirtiler de özgün belirtiler arasında sayılabilir.

(b) Takip sürecine hastanın kendisinin, bakıcıların ve klinisyenlerin dahil edilmesi. Psikotik bir atağın iyileşme sürecine ailelerin katılımı mutlaka gereklidir. Ailelerin psikolojik eğitimleri sırasında, risk dönemlerinde rölapsın erken belirtileri ve erken müdahale stratejileri öğretilmelidir. Bu eğitimin sürekli olması, tek oturumluk eğitimlerden daha üstündür. Çoklu aile grupları da bu program için uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir.

(c) Klinik yargının, yapılandırılmış değerlendirme ile bir arada kullanılması. ‘Alarm Sinyal Ölçeği’ (Warning Signals Scale) ve ‘Erken Belirtiler Ölçeği’ (Early Signs Scale) gibi araçlar, klinik pratiğe kullanışlı bir biçimde adapte edilebilir ve deneyimsiz klinisyenlere yardımcı olabilir. Ancak bunlar klinik uygulama, eğitim ve süpervizyonun yerini almamalıdır. Klinisyen ve hasta arasında kurulan terapötik ilişki, rölapsın erken teşhisinde çok önemli bir etken gibi görünmektedir ve bu ilişkinin mümkün olduğunca güçlendirilmesi teşvik edilmelidir.

(d) Değerlendirmeler sık ve zamanında yapılmalıdır. Tedavinin idame fazındaki izleme sıklığı, klinik uygulamada genellikle tedricen azalır. Hastalar stabil oldukları ve yoğun tedaviye ihtiyaç duymadıkları taktirde, bu durum doğal bir gelişme gibi görünmektedir. Bu sonuç aynı zamanda yoğun kliniklerin işine gelen bir gelişmedir. Yüksek riskli dönemler önceden tanımlanabilirse, hedeflenmiş (targeted) bir tedavi yaklaşımı yararlı olabilir. Bunun için daha yoğun bir ‘aralıklı izleme programı’ uygulanmalıdır. İzleme için en uygun zamanlar, ilaç dozlarının ayarlandığı dönemler, stresli dönemler ve madde suistimali veya kesilmesi dönemleridir.

(e) Bireysel bir izleme programının uygulanmasından önce, hastanın gerçekten remisyonda mı olduğu, yoksa tedaviye tam yanıt vermeyen inatçı psikotik belirtilerle nispeten stabil gibi mi göründüğü ayırt edilmelidir. İkinci durumda, kronik belirtilerin kötüleşmesiyle muhtemel bir yıkımın ortaya çıkması söz konusu olabilmektedir. Bu iki durumun ayrımı, ilgili prodromal belirtileri tanımlayan bakım planının bir parçası olarak kayda geçirilmelidir.

Psikotik rölapsların öngörülmesinin gerçekçi bir hedef olduğuna dair kanıtlar, giderek daha çok artmaktadır. En önemlisi bu kanıtlar, erken tanı programı doğrultusunda yapılan girişimlerin rölaps oranlarını azalttığı göstermektedir. Bu durum şizofreniye bağlı yakınmaları ve ikincil morbiditeyi azaltacaktır. Rölaps oranlarındaki düşüşün özellikle hospitalizasyonla ilgili giderleri azaltması mümkündür ve bu azalma izleme programı için kullanılacak giderleri büyük ölçüde dengeleyebilir.

Kaynaklar

1. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM ve ark. Predictors of relapse following response from a first episote of schizophrenia or schizoaffecive disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 241-7.
2. Kane JM. Management strategies for the treatment of schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 1999; 60: 13-17.
3. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Ramos-Lorenzi J. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1982; 39 (1): 70-3
4. Marder SR. Antipsychotic drugs. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA editors. Psychiatry. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997:1569-1585.
5. Hirsch SR, Barnes TRE. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editos. Schizophrenia. Oxford: Blackwell Science, 1995:443-468.
6. May PR, Tuma AH, Yale C, Potepan P, Dixon WJ. Schizophrenia - a follow-up study of results of treatment. Archives of General Psychiatry 1976; 33:481-486
7. Wyatt RJ. Early intervention for schizophrenia: can the course of the illness be altered? Biol Psychiatry. 1995; 38:1-3
8. Prudo R, Blum HM. Five-year outcome and prognosis in schizophrenia: a report from the London Field Research Centre of the International Pilot Study of Schizophrenia. Br J Psychiatry. 1987; 150: 345-54
9. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull. 1998; 24(1):75-85
10. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. Biol Psychiatry. 1999; 46 (6):729-39
11. Lieberman JA. Prediction of outcome in first-episode schizophrenia. J Clin Psychiatry. 1993;54 Suppl:13-7
12. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 1996 57, 5-9
13. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. Neuropsychopharmacology. 1997 Oct;17(4):205-29
14. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. Schizophr Bull. 1991;17(2):325-51

15. Lieberman JA, Alvir JM, Koreen A, Geisler S, Chakos M, Sheitman B, Woerner M. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 1996;14(3 Suppl):13S-21S
16. Loebel A, Lieberman J, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1992; 149:1183-1188
17. Lierberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologicalcorrelates of treatment response in first episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:369-76.
18. Gaebel W, Marder S. Conclusions and treatment recommendations for the acute episode in schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol. 1996;11 (Suppl 2):93-100
19. McGlashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia: research. Schizophr Bull. 1996;22(2):327-45
20. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, Yee CM, Mintz J. Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. Schizophr Bull. 1992;18(3):387-425
21. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophrenia Bulletin 1998; 24:75-85
22. Crow TJ, Macmillian JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised trial of prophylactic neuroleptic treatment. British Journal of Psychiatry 1986; 148:120-127
23. Rabiner CJ, Wegner J, Kane JM. Outcome of first-episode psychosis: Relapse rates after 1 year. American Journal of Psychiatry 1986; 143:1155-1158
24. Moscarelli M, Capri S, Neri L. Cost evaluation of chronic schizophrenic patients during the first 3 years after the first contact. Schizophrenia Bulletin 1991; 17:421-426
25. Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? American Journal of Psychiatry 2000; 157:60-66
26. Barnes TR, Hutton SB, Chapman MJ, Mutsatsa S, Puri BK, Joyce EM. West London first-episode study of Schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. British Journal of Psychiatry 2000; 177:207-211
27. de Haan L, van Der Gaag M, Wolthaus J. Duration of untreated psychosis and the long-term course of schizophrenia. European Journal of Psychiatry 2000; 15:264-267
28. Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. British Journal of Psychiatry 2000; 177:511-515
29. Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. Schizophrenia Research 2000; 45:1-9
30. Wyatt RJ, Green MF, Tuma AH. Long-term morbidity associated with delayed treatment of first admission schizophrenic patients: a re-analysis of the Camarillo State Hospital data. Psychological Medicine 1997; 27:261-268
31. Kane JM, Rifkin A, Woerner M, Reardon G, Kreisman D, Blumenthal R, Borenstein M. High-dose versus low-dose strategies in the treatment of schizophrenia. Psychopharmacol Bull. 1985;21(3):533-7
32. Evans JR, Rodnick EH, Goldstein MJ, Judd LL. Premorbid adjustment, phenothiazine treatment, and remission in acute schizophrenics. Arch Gen Psychiatry. 1972; 27(4):486-90
33. Rosen B, Engelhart DM, Freedman N, Margolis R, Klein DF. The hospitalization proneness scale as a predictor of response to phenothiazine treatment. II. Delay of psychiatric hospitalization. J Nerv Ment Dis. 1971 Jun;152(6):405-11

34. Brown GW, Manck EM, Carstairs GM ve ark. Br. J. Prev. Soc. Med. 1962; 16:55-68
35. Chouinard G, Jones BD, Annable L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Am J Psychiatry. 1978 Nov;135(11):1409-10
36. Özel O, Ceylan ME, Okmeydanı. Hastanesi Bülteni 1986; 3(2):123-128
37. Greenberg L, Roth S. Differential effects of abrupt versus gradual withdrawal of chlorpromazine in hospitalized chronic schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 1966; 123(2): 221-6
38. Judan LN, Joseph ZM, Murphree OD : Am. J Psychiatry 1961; 118:156-158
39. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Hanlon TE. A comparative trial of pharmacologic strategies in schizophrenia. Am J Psychiatry. 1987; 144(11):1466-70
40. Gaebel W. Is intermittent, early intervention medication an alternative for neuroleptic maintenance treatment? Int Clin Psychopharmacol. 1995;9 (Suppl 5):11-6
41. Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. J Clin Psychopharmacol. 1988;8(Suppl 4):52S-56S
42. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, Morgenstern H, Glazer WM, Ferguson K, Tollefson GD. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. Br J Psychiatry. 1999; 174: 23-30
43. Prien RF, Levine J, Switalski RW. Discontinuation of chemotherapy for chronic schizophrenics. Hosp Community Psychiatry. 1971;22(1):4-7
44. Branchy MH, Branchy LB, Richardson MA, Am. J. Psychiatry 1981; 138: 608-612
45. American Psychiatric Association Practice guidelines for the treatment of schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1997;154 (Suppl.):1-63
46. Evers SMAA, Wiersma D, Ament AJHA. Costs of schizophrenia in the Netherlands. In: Dingemans PMAJ, Van den Bosch RJ, Kahn RS, Schene AH, editors. Schizophrenia. Research and Implications for Treatment. Houten Dieghem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1995: 290-299
47. Novacek J, Raskin R. Recognition of warning signs: a consideration for cost-effective treatment of severe mental illness. Psychiatric Services 1998;49 (3):376-378
48. Buchanan RW, Carpenter WT. Schizophrenia: introduction and overview. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1096-1110
49. Kissling W. Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia. Heidelberg: Springer-Verlag, 1991
50. Ayuso-Gutierrez JL, Rio Vega JM. Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. Schizophrenia Research 1997; 28:199-206
51. Kissling W. Ideal and reality of neuroleptic relapse prevention. British Journal of Psychiatry 1992; 161(Suppl.18):133-139
52. Liberman RP, Kopelowicz A. Basic elements in biobehavioral treatment and rehabilitation of schizophrenia. International Clinical Psychopharmacology 1995; 9:51-58
53. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. Archives of General Psychiatry 1997; 51(1):49-55
54. Tarrier N. Family interventions and schizophrenia. In: Haddock G, Slade PD, editors. Cognitive-Behavioural Interventions with Psychotic Disorders. London: Routledge, 1997:212-234

55. George RD, Howell CC. Clients with schizophrenia and their caregivers: perceptions of frequent psychiatric rehospitalizations. Issues in Mental Health Nursing 1996; 17:573-588
56. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. Schizophrenia Bulletin 1997; 23 (4):637-651
57. Marder SR. Facilitating compliance with antipsychotic medication. Journal of Clinical Psychiatry 1998; 59(Suppl. 3):21-25
58. de Haan L, Linszen DH, Gorsica R. Early intervention, social functioning, relapse and suicide in patients with recent-onset schizophrenia and related disorders. Tijdschrift Voor Psychiatrie 1997; 39(1):24-36
59. Herz MI, Melville C. Relapse in schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1980; 7:801-805
60. Herz MI, Szymanski HV, Simon JC. Intermittent medication for stable schizophrenic outpatients: an alternative to maintenance medication. Am J Psychiatry. 1982;139(7):918-22
61. Herz MI, Glazer W, Mirza M, Mostert M, Hafez H. Treating prodromal episodes to prevent relapse in schizophrenia. British Journal of Psychiatry 1989; 155 (Suppl.5):123-127
62. Herz MI. Early intervention in schizophrenia. In: Herz MI, Keith SJ, Docherty JP, editors. Handbook of Schizophrenia, Vol. 4: Psychosocial Treatment of Schizophrenia. Amsterdam: Elsevier Science, 1990:25-44
63. O'Connor FW. Symptom monitoring for relapse prevention in schizophrenia. Archives of Psychiatric Nursing 1991; 5:193-201
64. Birchwood M, Macmillan F, Smith J. Early Intervention. In: Birchwood M, Tarrier N, editors. Innovations in the Psychological Management of Schizophrenia. Chichester: John Wiley & Sons, 1992:115-145
65. Wiedemann G, Hahlweg K, Hank G, Feinstein E, Muller U, Dose M. The detection of early warning signs in patients with schizophrenia. Possibilities for relapse prevention. Nervenarzt 1994; 65:438-443
66. van Meijel B. Early recognition of prodromal symptoms in patients with schizophrenia. Verpleegkunde 1996; 11(4):195-204
67. Hamera E, Peterson KA, Young LM, McNary Schaumloffel M. Symptom monitoring in schizophrenia: potential for enhancing self-care. Archives of Psychiatric Nursing 1992; 6(6):324-330
68. Herz MI, Lamberti JS. Prodromal symptoms and relapse prevention in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 1995; 4:541-551
69. Norman RMG, Malla AK. Prodromal symptoms of relapse in schizophrenia: a review. Schizophrenia Bulletin 1995; 4:527-539
70. Docherty JP, Van Kammen DP, Siris SG, Marder SR. Stages of onset of schizophrenic psychosis. American Journal of Psychiatry 1978; 135:420-426
71. Foulds G, Bedford A. A hierachy of classes of personal illness. Psychological Medicine 1975; 5:181-192
72. Herz MI, Glazer WM, Mostert MA et al. Intermittent vs. maintenance medication in schizophrenia. Archives of General Psychiatry 1991; 48:333-339
73. Subotnik KL, Neuchterlein KH. Prodromal signs and symptoms of schizophrenia relapse. Journal of Abnormal Psychology 1988; 97:405-412

74. Kumar S, Thara R, Rajkumar S. Coping with symptoms of relapse in schizophrenia. European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences 1989; 239:213-215
75. Thurm I, Haefner H. Percieved vulnerabiliy, relapse risk and coping in schizophrenia: An explorative study. European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences 1987; 237:46-53
76. Gaebel W, Frick U, Kopcke W et al. Early neuroleptic intervention in schizophrenia. are prodromal symptoms valid predictors of relapse? British Journal of Psychiatry 1993; 163 (Suppl. 21):8-12
77. Jolley AG, Hirsch SR, Morrison E, McRink A, Wilson L. Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: Clinical and social outcome at two years. British Medical Journal 1990; 301:837-842
78. Carpenter WT, Hanlon TE, Heinrichs DW et al. Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients. American Journal of Psychiatry 1990; 147:1138-1148
79. Bustillo J, Buchanan RW, Carpenter WT. Prodromal symptoms vs. early warning signs and clinical action in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 1995; 21:553-559
80. Fitzgerald PB. The role of early warning symptoms in the detection and prevention of relapse in schizophrenia. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2001; 35:758

Bölüm 51

İKİNCİL ŞİZOFRENİLER

Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ, Prof. Dr. Mesut ÇETİN

Bleuler'in terimiyle şizofreni, farklı etyolojileri olabilen tipik bir klinik tabloyu tanımlamakla beraber, heterojen bir sendromdur. Uzun yıllar bu tablonun tanımı nispeten belirsiz ve bulanık kalmış, farklı ekollerin tartışma odağı olmuştur. DSM-III ve RDC (araştırma tanı ölçütleri) ile geçmiş yıllara göre daha tutarlı ve objektif tanı ölçütleri getirilene dek, şizofreni ve psikoz terimleri muğlaklığını korumuştur. Şizofreni aslında bir dışlama tanısıdır. Bu sendromun fenokopilerini açıkça dışlayabilecek laboratuar testleri, görüntüleme yöntemleri, elektrofizyolojik ya da nöropsikolojik uygulamalar net olarak belirlenmemiştir. Bugün için şizofreninin merkezi sinir sisteminin bir bozukluğu ya da hastalığı olduğu söylenebilir. Bu hastalık, beynin fonksiyonlarının kalıtsal ya da edinsel olarak bozulması ile oluşmaktadır. Öte yandan, beynin fonksiyonlarını özellikle frontal, temporal ve limbik bölgelerde bozan travmatik, serebrovasküler, dejeneratif veya metabolik bir olayın şizofreniye benzer bir tablo oluşturabildiği klinik pratikte gözlenmektedir.

Değişik hastalıklar ya da toksik durumlar, psikotik bir tablo oluşturabilirler veya varolan bir tabloyu alevlendirebilirler. Bu durum geçici ya da sürekli olabilir. Bu tür organik faktörleri şu başlıklar altında toplayabiliriz:

1. Bir grup hastalık ya da toksik durumun psitkotik bir tablo ortaya çıkarmaktaki patofizyolojileri oldukça iyi bilinir. Bu tablolar; Huntington koresi, hipoparatiroidizm ve üçüncü devre sifilizdir.
2. Diğer bir grup hastalık, sıklıkla psikoz ile birlikte bulunur, ama bu hastalıkların psikozla nedensel bir bağlantısı net olarak gösterilememiştir. Bu tablolar epilepsi ve beyin tümörleridir.
3. Bir grup hastalıkta ise psikoz ancak duyarlı kişilerde ortaya çıkartılabilir. Duyarlılığı olmayan kişilerde psikozun ortaya çıkartılabilmesi mümkün değildir. Örneğin madde bağımlılığı, enfeksiyon hastalıkları, beyin hasarı bu grup hastalıklardandır.
4. Bazı organik tablolar da psikotik bozuklukla yan yana bulunurlar, fakat ancak bir grup belirtiden sorumludurlar. Örneğin, ventriküler genişleme sıklıkla psikotik bozuklukla beraberdir. Ancak yalnızca bilişsel fonksiyon bozukluğu, negatif belirtiler, anormal istemsiz hareketler ve silik nörolojik bulgulardan sorumludurlar.
5. Bazı faktörler psikotik tablonun kendisi tarafından oluşturulur ya da

prepsikotik dönemdeki anksiyete bu faktörlerden doğrudan sorumludur. Örneğin, psikotik hastalarda zaman zaman görülen alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı, hallüsinojenik ilaçların kullanımı, bu faktörlerdendir. Buna 'self-medikasyon hipotezi' denilir.

Şizofren hastaların dikkatli bir incelenmesi, aslında bu hastaların hiç de azımsanmayacak bir grubunun beyni etkileyebilecek nitelikte tıbbi bir hastalık geçirdiği ya da geçirmekte olduğunu gösterir. Örneğin 1987'de Johnstone, ilk atağını geçiren 268 şizofrenin yaklaşık %15'inin mental bir bozukluğa neden olabilecek organik hastalık geçirdiğini ifade etmiştir. Bu çalışmada en sık rastlanılan organik hastalıklar alkol ve ilaç kötüye kullanımı, sifiliz, sarkoidoz, serebral enfarkt ve subdural hematomdur. İlginç olarak bu son ikisi, klinik olarak tanımlanamamış, fakat BBT'de tespit edilmişlerdir. Demek oluyor ki, şizofreni klinik olarak beraberinde nörolojik bulgu göstermese bile, BBT gerekli olabilmektedir.

Benzer şekilde, 318 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, %7.9 oranında organik beyin hasarı gösterilmiş, 200 şizofrenin otopsi çalışmasında da %11 oranında beyinde yapısal bozukluk tespit edilmiştir. Bütün bu bulgular ışığında, şizofrenlerin yaklaşık %5-10'unda etyolojik rol oynayabilecek şekilde organik bir hastalık bulunma olasılığı olduğu söylenebilir.

Tersten yola çıkıldığında, yani çeşitli organik hastalıkların içinde şizofreni oranı sorgulandığında, bu oranın özellikle bazı hastalıklarda yüksek olduğu görülmektedir. Örneğin Huntington koresinde şizofreni görülme riski, normal popülasyonun bir hayli üzerindedir. Normal popülasyonda şizofreninin nokta prevalansı (belli bir toplumda belli bir anda görülen olguların oranı) %0.1-0.6 arasında değişir. İsveç ve İrlanda'nın bazı kesimlerinde bu oranın %1 gibi yüksek bir oranda bildirildiği olmuştur. Huntington koresinde şizofreni görülme riski sıklıkla %2.5-11.0 arasında değişir. Ancak bu oranların dışına çıkan bildirimler de olmuştur.

Şizofrenide genetik çalışmalar da önemli yer tutmaktadır. Bu alanda evlat edinme, aile ve ikiz çalışmaları öteden beri yapılagelmiş ve şizofrenide kalıtsal yük kesinleşmiştir. Bununla beraber, genetik geçişin hangi türden olduğu bilinmemektedir. Organik şizofreni benzeri psikozu bulunan hastaların birinci dereceden akrabalarında (örneğin anne ve babalarında) şizofreni riski, normal popülasyondan daha yüksek değildir. Yani organik psikoz ek bir genetik yatkınlık getirmemektedir. Organik psikotik olguların anne ve babalarında şizofreni riski %1.5'tir. Diğer taraftan, şizofreniye benzer klinik tablo oluşturan

edinilmiş pek çok hastalık, şizofreni genetik çalışmalarında yanlış negatif sonuç verip yanıltıcı olmaktadır. Yine şizofreni benzeri bir tablo oluşturup da genetik geçiş gösteren bir kısım hastalık da yanlış pozitif sonuçlar vermektedir (fenokopi).

Genetik faktörlerin yanında, hamilelik döneminde ya da sonrasındaki komplikasyonlar sonucu gelişmiş beynin yapı ve fonksiyon bozukluğuna bağlı psikoz tabloları ortaya çıkabilir. Araştırmalar göstermiştir ki, şizofrenik annelerin çocuklarında, doğum sırasında önemli komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bu komplikasyonlar, zaten genetik olarak risk altındaki bu bebeklerde şizofreni gelişmesinde önemli olabilecek beyin hasarlarına neden olmaktadır. Şizofreni gelişiminde önemli olabilecek obstetrik komplikasyonların başlıcaları düşük doğum ağırlığı, asfiksi, respiratuvar distres, sarılık ve preeklampsidir. Uzun hamilelik dönemi de sık görülen ve şizofreni gelişimi için risk oluşturan bir komplikasyondur. Çok doğum yapmış ya da doğumları komplikasyonlu ve zor olmuş annelerin çocuklarında şizofreni riski kontrollere göre daha yüksektir.

Organik hastalığın görülme oranı ve hastalığın tipi hastanın yaşına göre de değişir. Örneğin çocukluk şizofrenisi, sıklıkla perinatal travma ve anoksi ile beraberdir. Bir seride şizofreni tanılı 100 çocuktan 12 tanesi epilepsili, 1 tanesi konjenital hemiplejili, 2 tanesi serebral lipoidozlu ve iki tanesi de diğer tip beyin hasarlı (toplam %17) olarak bulunmuştur. "İnfantil psikoz" denilen 63 hastadan da %28'i kesin, %25'i de muhtemel beyin hasarlı olarak değerlendirilmiştir. Geç başlangıçlı şizofreni (60 yaşından sonra başlayan) olarak görülen "parafreni" olgularında organik beyin bozukluğu %5-17 arasında bulunmuştur. Organik beyin bozukluğu gösteren ve göstermeyen tüm parafreni olgularının yaklaşık 1/3'ü 3 yıl gibi kısa bir sürede demansa gitmektedir.

Bütün bunların dışında, şizofreniye benzer psikotik tablo oluşturan pek çok tıbbi hastalık vardır ve ilaçlara bağlı psikotik tablolar da görülür. Bunların içinde özellikle amfetaminlerce oluşturulan psikoz tablosu şizofreniyi andırır. Burada bildirilen bütün bu etkenler, şizofreniye benzer psikotik tablolar oluşturarak ayırıcı tanıda yer alırlar. Bu nedenle, şizofrenik bir hastanın özgeçmişi ile hastalık öyküsü ve genetik yükü olup olmadığı dikkatlice araştırılmalıdır. Fonksiyonel psikozda çoğunlukla genetik yük bulunur. Yukarıda bildirilen etkenlere ikincil olarak görülen tablolar, bir kısım yazarlarca "semptomatik şizofreni" olarak isimlendirilmektedir. Semptomatik şizofreni ile fonksiyonel ya da gerçek şizofreni farklı etyolojilere sahip olmakla birlikte, klinik olarak çok benzer tablolar sergilemektedirler. Ayırıcı tanıda dikkatli bir nörolojik

muayenenin yapılması esastır. Beyin görüntüleme yöntemleri de yardımcı olabilir.

Tablo 1: Psikoza yol açan tıbbi hastalık ve ilaçlar

Enfeksiyonlar
- Enflamatuar hastalıklar
- Sistemik lupus eritamatozus

Endokrin hastalıklar
- Addison,
- Hipotiroidizm
- Hipertiroidizm,
- Hiperparatiroidizm,
- Hipoparatiroidizm,
- Panhipoparatiroidizm

Sistemik Hastalıklar
- Üremi,
- Hepatik ensefalopati,
- Hiponatremi
- Hiperkalsemi,
- Hipoglisemi,
- Myastenia gravis.

Vitamin eksikliği
- Tiamin
- Folat
- B12
- Niasin

İlaçlar
- Alkol, hipnotik, benzodiazepin ve antikonvülsan gibi depresanlar
- Amfetamin, kokain, efedrin, metilfenidat, fenfluramin, dietilpropion gibi stimülanlar
- LSD, meskalin, dimetiltriptamin, fensiklidin gibi hallüsinojenler.
- L-Dopa, amantadin ve efedrin gibi katekolaminerjik ajanlar.
- Glukokortikoidler
- Cıva, arsenik, talyum ve manganez gibi ağır metaller
- Dijital ilaçlar, disülfiram, simetidin ve bromid

EPİLEPSİ

Temporal lop epilepsisinde şizofrenik belirtilerin insidensi üzerine yapılan çalışmalar geniş bir yelpaze oluşturmaktadır (1). Temporal lop epilepsisi olan hastaların %10'unda yaşam boyu psikotik belirti öyküsü bulunduğunu bildirilmiştir (2). Epilepsili hastalarda şizofreni benzeri psikoz riski 3-9 kat artmaktadır (3).

Psikotik belirtiler gösteren epileptik hastalarda, klasik Schneiderian "pozitif" belirtiler daha baskınken, negatif belirtilere pek rastlanmamaktadır (4). Üstelik yapılan araştırmada psikoz, genellikle şizofreni aile hikayesi olmayan, normal premorbid kişilik yapısındaki hastalarda ortaya çıkmaktadır. Medial temporal lop (özellikle baskın taraftaki) odaklı epilepsi ve Schneiderian belirtiler arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Şizofrenik psikozu olan epileptiklerde lateralite konusunu araştıran on bağımsız seriye ait yayınlar gözden geçirildiğinde, sol taraf tutulumunun baskın olduğuna dair bir eğilim ortaya çıkmaktadır (5). Bununla birlikte bu vakaların yaklaşık altıda birinde yalnızca sağ temporal lop tutulumu gözlenmesi, sol temporal lop tutulumunun mutlak gerekli olduğu hipotezini gözden düşürmektedir; keza belki de loplardan herhangi birinin tutulumu yeterlidir.

Psikozla birlikte seyreden temporal lop epilepsisinde, temporal lopta mezial temporal skleroz lezyonlarından ziyade hamartom gibi nörogelişimsel lezyonlar daha sık görülür. Rezeke edilen temporal lopta hamartomlar ve fokal displaziler bulunan 47 temporal lobektomili hastayla, mezial temporal sklerozlu 41 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk grupta %23 oranında psikoz öyküsü bulunurken, sonraki grupta bu oran %5 ile sınırlı kalmıştır (6) . Psikozun bilhassa sol elini kullanan kadınlarda sık olduğu tespit edilmiştir. Şizofrenik belirtiler, perinatal orijinli lezyonlarla ilişkili epilepsilerde daha sık görülür. Doğaldır ki, bu tür epilepsiler fizyolojik olarak daha erken yaşlardan itibaren aktiftirler ve sonuç olarak ilk nöbet erken yaşlarda geçirilir. En sık medial temporal lop tutulmaktadır. Nadir görülen nörogelişimsel bir tümör olan ganglioma (aynı zamanda disembrioplastik nöroepitelioma veya DNET olarak bilinir) psikoz açısından özellikle cerrahi rezeksiyon sonrası artmış bir risk taşır, ancak bu ilişkinin sebebi belli değildir.

Epilepsi ve şizofrenik belirtilerin birlikteliğini açıklamaya çalışan iki ayrı hipotez bulunmaktadır. Bunlara göre, ya her iki belirti kümesi altta yatan (sıklıkla temporal loptaki) serebral patolojiden kaynaklanmaktadır ya da daha düşük bir ihtimalle şizofrenik belirtiler eşik altı elektriksel aktivitenin aşamalı

olarak kolaylaştırılmasıyla (kindling) oluşmaktadır. Nöbetlerin zamanlamasıyla, şizofrenik belirtilerin ortaya çıkması arasındaki ilişki değişkenlik gösterebilmektedir. Klasik olarak şizofrenik belirtiler interiktal dönemde ortaya çıkarlar, buna karşın ara sıra postiktal psikozun bir parçası ve hatta kompleks parsiyel nöbet sırasında iktal bir fenomen olarak da gözlenebilirler (7). EEG'nin interiktal şizofrenik psikoz sırasında değişim göstermemesi, kindling (tutuşma) olayının önemli bir mekanizma olduğu savını çürütmektedir. Stevens (8) şizofreni ve epilepsi arasındaki bağlantıyı açıklayan üçüncü bir nörogelişimsel teori geliştirmiştir. Burada bazı epilepsili bireylerde adelösan dönemde şizofreniye yatkınlık oluşturan anormal nöronal rejenerasyon ve bağlantılar oluştuğu iddia edilmektedir. Kompleks parsiyel nöbet vakalarının çoğu, geç çocukluk ve erken adelösan dönemde gelişmektedir (9). Şizofreni vakalarının büyük bir çoğunluğu da bundan biraz daha geç dönemde, geç adelösan ve erken yetişkinlikte ortaya çıkmaktadır. Psikoz ve epilepsi ortaya çıkış zamanlamalarının bu şekilde örtüşmesi, nörogelişimsel patoloji kavramı ile uyumludur. Daha ayrıntılı elektrofizyolojik çalışmalar, belki magnetoensafalografi kullanımı, şizofrenik belirtiler ve epilepsi arasındaki ilişkinin anatomik ve fizyolojik boyutunu ortaya çıkartmada umut verici bir yol olabilir (7).

SEREBRAL TRAVMA

Kafa travmaları sık karşılaşılan olaylardır, ancak bunların ciddi formları kalıcı patolojik değişikliklere yol açarlar. Beyin hasarlı hastalarla ilgili en geniş kapsamlı psikiyatrik araştırma Finlandiya'da savaş gazilerinde yapılmıştır (10,11). Bunların %7.6'sında psikotik bozukluk tespit edilmesine karşın, sistematik bir değerlendirme yapılmamıştır. Sanrısal bozukluğun bu hastalarda psikozun en yaygın formu olduğu görülmüştür (11). Bu çalışmada (10), psikoz gelişiminden en sık temporal lop hasarının sorumlu olduğunu bulunmuştur. Travmatik beyin hasarları, psikoz riskini 2 ila 5 kat arttırmaktadırlar (12). Psikotik belirtiler, genellikle kafa travmasından yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Buckley ve ark. (13) ciddi kafa travmasını (bilinç kaybı 4 saatten fazla) takiben gelişen üç şizofreni ve iki şizoafektif bozukluk vakasını araştırmışlar, şizoafektif hastaların MR incelemesinde bir patoloji saptanmazken, şizofren hastaların üçünde de sol temporal bölgede gliozis ve/veya atrofi tespit etmişlerdir. Bu hastalarda psikoz, travmadan 1, 7 ve 19 yıl sonra ortaya çıkmıştır. Travmatik beyin hasarını izleyen psikoz için risk faktörleri; önceden varolan nörolojik hastalık, adelösan çağdan önce beyin hasarı ve erkek cinsiyettir (14).

Özellikle çocukluk çağında kapalı kafa travması öyküsü bulunmasının, psikozla komorbidite oluşturup oluşturmadığı açık değildir. Her defasında birincil şizofreni gelişme ihtimali olan dönemlerden önce ciddi kafa travması meydana gelmektedir. Ancak bunun kronik psikoz gelişimindeki rolü şüphelidir. Bununla birlikte beyin hasarlı hastaların %4.1'inde paranoid ve şizofrenik psikoz geliştiği (10) dikkate alınırsa, bu oranın tek başına (kafa travması olmaksızın) psikoz gelişimi riskinden çok daha yüksek bir oran olduğu fark edilecektir.

Travmatik ve vasküler beyin hasarı bulunan hastalarda gelişen psikoz vakaları, şizofrenide muhtemel beyin anormalliklerinin önemli olduğu hipotezini doğrulamaktadır. Küçük bir gurup vaka çalışması, erişkin yaştaki bazı özgül beyin hasarlarının şizofreniye neden olabileceğini ileri sürmektedir. Burke ve ark (15) 16 yaşında geçirilen sol frontal lop infarktından 8 yıl sonra şizofreni gelişen bir vaka tanımlamışlardır. Pang ve Lewis (16) sol dorsolateral frontal korteksi çıkarılmış ve sol temporal lop hasarı olan 26 yaşındaki hastada, önceden mevcut olan bipolar bozukluğun kronik şizofreniye dönüştüğünü bildirmişlerdir. G.E.Jaskiw ve J.F.Kenny, 34 yaşındaki bir hastada, sol anterior temporal lop ve frontal korteksin birlikte yaralanmasından bir yıl sonra şizofreni ortaya çıktığını nakletmişlerdir. Ratlarda mezial temporal ve prefrontal korteks kombine lezyonlarının, ventral striatumda dopaminerjik transmisyonda artışa yol açtığı bilinmektedir (17) ve belki de bu mekanizma diğer vakalarda da işlemektedir.

SEREBROVASKÜLER HASTALIK

İnme (stroke) sonrası psikoz gelişmesi nadir görülür. Böyle durumlarda, klasik klinikopatolojik yaklaşımlar modern görüntüleme teknikleriyle birleştirildiğinde, psikozun nöroanatomisi hakkında fikir verebilmektedir. Subaraknoid hemoraji, beyin yağ embolisi, bilateral karotid arter tıkanması, arterio-venöz malformasyonlarla birlikte rapor edilmiş tek tek psikoz olguları da mevcuttur. Önceden herhangi bir nörolojik hastalık öyküsü bulunmayan 45 yaş üzerindeki 24 psikoz hastasına ait beyin MRI bulgularının incelendiği bir çalışmada, hastaların %25'inde kortikal veya subkortikal beyaz cevher enfarktları görülürken, bu oran sağlıklı kontrollerde %6 olarak bulunmuştur (18). Hastalar ve kontrol grubu arasındaki en geniş bölgesel farklılığın temporal lopta olduğu gözlenmiştir.

Alzhemier hastalığında erken safhasında, vakaların %50'sinde sanrı ve varsanılar oluşmaktadır (19). Üstelik iskemik serbrovasküler hastalık, Alzhemier hastalığıyla aynı yaş diliminde oluşur ve bazen komorbid olarak görülebilir. Sık olmamak kaydıyla psikotik belirtilerin altında Alzhemier

hastalığı yatabilmektedir. İnme ile psikotik belirtilerin ortaya çıkış zamanı arasında yakın bir ilişki olmadıkça, bu süreçlerin ayrımında kesin sonucu veren tek tanısal yol genellikle otopsidir. Bu konu da psikotik belirtilerin patogenezini araştırma açısından verimli bir alandır (20).

Bazı vaka çalışmalarında, komorbid Alzhemier hastalığı ihtimali olmaksızın da serebral enfarkta bağlı şizofreniform belirtilerin gelişebileceği ileri sürülmüştür. Miller ve ark. (21) subfrontal beyaz cevher enfarktı sonrası psikoz gelişen 5 vaka tanımlamışlardır. İskemik subfrontal hasarın da genç erişkinlerde psikoza öncülük ettiği düşünülmektedir. Yirmi üç yaşında bir erkek hastada sol frontal lopta serebral anevrizma rüptürüne bağlı akut şizofreniform psikoz bildirilmiştir (22). Yine 66 yaşında bir bayan hastada subaraknoid kanamadan kısa bir süre sonra gelişen ve nörofizyolojik testlerde önemli derecede frontal lop bozukluğu gösteren sanrısal bozukluk tablosu tanımlamıştır (23). Asıl olarak psikiyatrik belirtilerle seyreden 5 sağ hemisferik enfarkt vakası bildirilmiştir (24). Levine ve Finkelstein (25) intraserebral hemoraji, infarkt ya da serebral kontüzyonu takiben gelişen, sanrısal düşünceler ve varsanılar tarif eden 8 vaka tanımlamışlardır. Tüm vakalardaki lezyonların sağ temporoparietooksipital bölgede yerleştiği gözlenmiştir. Akuadukt tıkanması ve hidrosefali ile birlikte de psikoz olguları bildirilmiştir (26).

DEMİYELİNİZAN HASTALIKLAR

Multipl skleroz (MS), bazı psikiyatrik sekellere, özellikle afektif sendromlara yol açabilmektedir. MS ve şizofreni arasında, iki bozukluğun da benzer immünolojik sebeplere dayanabileceği izlenimini veren bazı epidemiyolojik benzerlikler vardır (27). Buna karşın MS ve şizofreni belirgin olarak farklı klinik profillere sahiptirler ve MS'un nöropatolojik görünümünün genellikle şizofreniyle bir ilgisi yoktur. Dahası MS'da şizofreni riskinin arttığına dair çok az kanıt mevcuttur (28). Bununla birlikte son çalışmalar, MS'da ikincil olarak şizofreni riskinin artabildiğini ileri sürmektedirler. Ancak bu durum son derece seyrek vakalarda gözlenmektedir. Aracılık eden mekanizma, temporal lop demiyelinizasyonu olabilir (29). Psikotik ve psikotik olmayan MS'lu hastanın MRI bulgularını karşılaştıran çalışmalarda, psikotik hastalarda temporal boynuz çevresinde çift taraflı olarak daha fazla lezyon görüldüğü saptanmıştır (30). Bu hastalarda şizofrenik belirtilerin nispeten daha geç ortaya çıktığı (ortalama yaş 36) ve uzun süreli ve stratejik yerleşimli lezyonların psikoz gelişiminde oldukça önemli olduğu dikkati çekmektedir (30). Bununla beraber hem MS, hem de şizofreni sıklıkla insan hayatının üçüncü dekatında başlar ve bu çakışma nedensellik olarak algılanmamalıdır.

Daha nadir görülen demiyelinizan hastalıklarda da şizofreni belirtileri gösterilmiştir (31). Schilder hastalığı çocuklarda ve erişkinlerde rastlanan ilerleyici fatal bir demiyelinizan hastalık olup, seyrek olarak görülür ve olasılıkla MS ile ilişkilidir. Bu hastalıkla ilgili şizofrenik belirtilerin varlığından bahseden bazı yayılar mevcuttur (28,32). Vaka bildirilerinin gözden geçirilmesi sonucu, psikotik belirtiler gösteren bu vakalarda birincil olarak frontal lop tutulumu olduğu tespit edilmiştir.

Metakromatik lökodistrofi (MLD), psikozla güçlü bir ilişkisi bulunan, nadir otozomal resesif geçişli demiyelinizan bir hastalıktır. Temeldeki biyokimyasal bozukluk arilsülfataz-A eksikliği olup, progresif demiyelinizasyona yol açmaktadır. Yayınlanan vakaların gözden geçirilmesi sonucu; hastalığın başlangıcı adölesan veya erken erişkinlik dönemlerine rastladıysa (10-30 yaş), vakaların %50'sinden fazlasında sanrı ve varsanıların gözlendiği, %35'ine de birincil olarak şizofreni tanısı konduğu tespit edilmiştir (33). Bu hastalarda şizofreni için tipik olan karmaşık işitsel varsanılar sıklıkla bildirilmiş, motor ve negatif belirtiler de gözlenmiştir. MLD'de yüksek oranda görülen şizofrenik belirtilerin, nöropatolojik orijin olarak periventriküler beyaz cevheri işaret ettiği iddia edilmiştir (33). Lezyonlarda arkaya doğru progresif genişleme, daha formal nörolojik bulguların ortaya çıkışının habercisidir. Bu gözlemler, şizofrenik belirtilerin ortaya çıkışında, normal işleyen temporolimbik korteks ile frontal korteksi bağlayan disfonksiyonel subkortikal yolakların çok önemli olduğu hipotezini desteklemektedir (34).

Klinik olarak MLD ortaya çıkmasa bile, şizofrenik örneklemde zaman zaman arilsülfataz-A eksikliği bildirilmiştir (35). Adrenolökodistrofi (ALD) ayrı bir grup rahatsızlıktır. Çok uzun zincirli yağ asitlerinin yıkımında bozukluğa yol açan X'e bağlı bir hastalıktır. Şizofrenik belirtiler gösteren üç ALD vakası tanımlanmıştır (36).

METABOLİK VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Metabolik bozukluklar nadiren psikotik belirtilere yol açarlar; bu tarz bozukluklar daha çok depresyon ve deliryumla ilişkilidir. Örneğin tiroit ile ilgili psikozlar genellikle afektif özellikler sergilerler (37). Hiperparatiroidizm genellikle hiperkalsemiye neden olan bir adenomla birliktedir ve sıklıkla psikiyatrik belirtilere sebebiyet verir, ancak şizofrenik belirtiler nadirdir (38,39,40). Organik ruhsal bozukluklara, daha çok depresyon ve deliryum eşlik eder (41). Vitamin B12 eksikliği mental değişikliklere neden olabilir, fakat psikoz nadirdir. Zucker ve ark. (42) literatürü gözden geçirmişler, vitamin B12

eksikliğine bağlı ve yerine koyma tedavisine yanıt veren sadece 15 adet psikoz vakası tespit etmişlerdir. Aslında bunların çoğunun depresif bozukluk olduğu anlaşılmıştır. Vitamin B12 eksikliği, şizofrenin bir sebebi olmaktan ziyade sonucu olarak görülebilir.

Serebral SLE'nin şizofreni benzeri belirtilere sebep olabileceği ileri sürülmüştür (43). Ancak aradaki nedenselliğin tespiti güçtür. Çünkü SLE'nin seyri ve belirtileri değişkenlik gösterir ve birinci basamak tedavisinde kullanılan steroidler psikotik belirtilere yol açabilirler. Ayrıca, serebral tutulum saf psikotik belirtilerden ziyade deliryum ve nöbetlere yol açar. Romatizmal ateşin immünolojik mekanizmaların aracılık ettiği komplikasyonu olan ve muhtemel bazal ganglion tutulumunun eşlik ettiği çocukluk çağı Sydenham koresi, geç dönemde psikoza yatkınlık oluşturabilir (44). Paraneoplastik ensefalopatiler, MSS dışındaki tümörlerin nadir görülen, az anlaşılmış komplikasyonlarıdır. Muhtemelen tümöre karşı gelişmiş antikorlar aracılığıyla oluşurlar. Limbik enflamasyona bağlı olarak nadiren şizofrenik belirtilere neden olabilirler (45).

ENSEFALİT VE MSS'NİN DİĞER ENFEKSİYONLARI

MSS enfeksiyonları, görüldüklerinden çok zaman sonra psikotik bir tablo oluşturabilirler. Özellikle meningokok, Herpes, inklüzyon cisimciği, tifüs, toksoplazma, kriptokok, malaria, tripanozoma ve tüberküloz basili tarafından oluşturulmuş ensefalitler ile subakut sklerozan ve post-vaksinial ensefalitlerde psikoz gelişebilir. Diğer yandan şizofreni etyolojisinde "yavaş virüs" teorisi de tartışılan bir konudur. Wilson (46) psikoz gibi seyreden üç adet viral ensefalit vakası bildirmiştir. Psikotik belirtilerle en çok limbik ensefalit ilişkilidir. Birçok virüsün limbik ensefalite neden olduğu bilinmektedir (47,48). Bir gözden geçirme çalışmasında psikotik belirtilerle seyreden ensefalite yol açan değişik nörotropik virüsler tespit edilmiştir: Epstein-Barr, sitomegalo virüs, rubella, herpes simpleks ve kızamık virüsü (49). Epstein-Barr virüs enfeksiyonuna bağlı psikoz nadir görülür (50) ve sıklıkla gelişen psikiyatrik tablo depresif formdadır (51,52).

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) kızamık enfeksiyonunun nadir görülen bir MSS komplikasyonudur. 1932'de Dawson tarafından tanımlanmış olan bu viral ve fatal hastalık, bir kızamık ensefalitinin 'yavaş' seyreden türü olarak kabul edilir. Progresif nörolojik bir hastalık görünümündedir (53). Erkeklerde, kızlardakinden 3-10 kat daha fazla görülür. Başlangıç sinsidir. Klinik olarak başlangıcı genellikle erken erişkinlik döneminde veya daha önce, ancak sıklıkla ilk kızamık enfeksiyonundan seneler sonra olur. Vaka öyküsü tipiktir: Genç

erişkinlerde ortaya çıkan şizofreni belirtileri (54) veya sanrısal bozukluk (55) ve birkaç hafta sonra hızlı bir şekilde ilerleyen nörolojik bulguların görülmesi ve yaklaşık bir yıl içinde ölüm şeklindedir. Bu olgularda hastaların psikozu belirgin hale geldiği halde bilinç açıktır (55). Katatonik şizofreni, depresyon ve otizm SSPE'e eşlik edebilir. 4 yıllık yaşam şansı %10-28 arasında değişir. Olguların %5'inde spontan remisyon görülebilir.

SSPE nörolojik tablo 4 aşamada gelişir:
1. devre: İrritabilite, unutkanlık gibi bilişsel ve davranışsal değişiklikler.
2. devre: Baş, kol, bacak ve gövdede miyoklonik hareketler, konvülsiyonlar.
3. devre: Koma, opistotonus, deserebrasyon rijiditesi, irregüler solunum.
4. devre: Kortikal fonksiyonların kaybı, gözlerde istemsiz hareket, miyoklonus.

Şu belirtiler klinisyeni diğer viral enfeksiyonlarla birlikte SSPE'den şüphelenmeye itmelidir:
a) Psikotik belirtilerle birlikte giden ya da onlardan hemen önce baş ağrısının görülmesi
b) Davranışlarda inhibisyonun ortadan kalkması
c) Psikozun ani başlangıcı
d) Epileptik nöbetler, nörolojik bulgu ve belirtiler, ataksi, pupiller değişiklikler ve nistagmus

Diğer enfektif ve enflamatuar durumlara bağlı münferit şizofreni vakaları da bildirilmiştir. Antibiyotik tedavisine cevap veren bir enfeksiyon olan Borrelia ensefalitinin de (nöro-Lyme hastalığı) şizofrenik belirtilere neden olduğu gösterilmiştir (56). Nörosistosersoz, MSS'nin tenia solium larvalarıyla invazyonu sonucu gelişir ve kist, nodül, fibroz ve hidrosefali oluşumuna yol açar. Şizofreni benzeri komplikasyonlara neden olması nadir değildir, ancak bu konuda daha ayrıntılı araştırmalara gerek vardır (57). Çocukluk çağı ensefaliti de şizofreni için nadir, fakat bariz bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalarda bu riskin beş kat arttığı bildirilmiştir.

AIDS'te de psikotik belirtiler ortaya çıkabilir (58). Psikotik belirtiler genellikle akut başlangıçlı sanrılar, varsanılar ve bizar davranışlar olarak en sık duygudurum bozukluğu şeklinde, özellikle de mani veya hipomani formunda görülürler (59). Açık bilinçlilik halinde tipik şizofreni belirtileri nadiren bildirilmiştir. Sanrı ve varsanılara ilaveten hastaların büyük bir çoğunluğu zengin duygudurum belirtileri gösterirler (60). AIDS'li psikotik hastalarda, öncesinde yüksek oranda madde kötüye kullanımı mevcuttur. HIV hastalarındaki psikozun patogenezi henüz aydınlatılamamıştır.

SEKS KROMOZOM ANORMALLİKLERİ

Seks kromozom anormallikleriyle şizofreni arasındaki bağlantılara dair kanıtlar çok azdır. Bu konudaki ilk yayın, XXXY genotipiyle şizofreni arasında bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. (61). Bildirilerin çoğu tek vakalık çalışmalardır. Örneğin Turner sendromu (45XO) ile şizofreni arasında ilişki olduğunu bildiren 10 vaka tespit edilmiştir. Halbuki büyük vaka serilerinde Turner sendromunda şizofreni insidensinin arttığı gösterilememiştir (62). Turner sendromunun insidensi, canlı kız doğumlar arasında %0.01'dir. Geniş vaka serilerinde, Turner sendromu ve şizofreninin birlikte görülme ihtimali o kadar düşüktür ki, Turner sendromununun şizofreniye karşı koruyucu olduğu iddia edilmiştir (63).

Daha nadir görülen seks kromozom anormallikleriyle şizofreni arasında ilişki bulunduğuna dair çok az kanıt vardır. Şizofreniyle birlikte görüldüğü bildirilen diğer seks kromozom anormallikleri arasında, bazal ganglion kalsifikasyonuyla birlikte olan bir XO/XY mozaik (64) ve bir XX erkek (65) vakası sayılabilir. Noonan sendromunda (normal karyotipli bir Turner fenotipi) (66) ve 47 XXY erkek vakasında da (67,68) şizofreni tanımlanmıştır. Bir çalışmada Klinefelter sendromlu (47 XXY) 20 psikotik erkek hastadan yalnızca beşinin şizofreni kriterlerini karşıladığı görülmüştür (69). XXXY ile şizofreni birlikteliği de bildirilmiştir. Daha sonra DeLisi ve ark. (70) şizofrenlerde XXX ve XXY karyotipinin daha yaygın olduğunu bulmuşlardır. Yine bir gözden geçirme çalışmasında hem Klinefelter, hem de XXX karyotipinin şizofreniyle en güçlü ilişkisi olan iki kromozom anomalisi oldukları bildirilmiştir (71). Mevcut verilerden, hem XXY hem de XXX için şizofreni riskinin üç kat arttığı tespit edilmiştir. Buradan yola çıkarak şizofreni oluşumunda muhtemel bağlantının X kromozomu olduğu ileri sürülmüştür (72).

MENDELİYEN HASTALIKLAR

Şizofreni ve Mendeliyen hastalıklar arsındaki bağlantılar, Tablo 2'de "yüksek ihtimal" ve "olası" şeklinde iki ana başlık altında toplanmıştır Propping'in (71). Birçok laboratuarda, artmış şizofreni riski ve onun (anormal frontal lop fonksiyonları gibi) biyolojik bileşenleri ile ilişkili gen ya da kromozomal alanların tespitine yönelik çalışmalar yapılmaktadır (73,74).

Tablo 2: Şizofreni riskinin yüksek olduğu kalıtsal hastalıklar

Yüksek ihtimal
Akut intermitan porfiria
Ailesel bazal ganglion kalsifikasyonu
Huntington hastalığı
Metakromatik lökodistrofi
Porfiria variegata
Velokardiyofasiyel sendrom

Olası
Konjenital adrenal hiperplazi
Eritropoetik porfiria
Farby hastalığı
Ailesel ataksi / spinoserebellar dejenerasyon
Gaucher hastalığı (erişkin tip)
Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği
Hemokromatozis
Homosistinüri
Hiperasparajinemi
İktiyozis vulgaris
Kartagener sendromu
Laurence-Moon-Biedl sendromu
Nieman-Pick hastalığı (tip C)
Okülokutanöz albinizm
Fenilketonüri
Wilson hastalığı

Huntington hastalığında şizofreni riskinin arttığı açıkça gösterilmiştir. Dördüncü kromozomda yerleşmiş otozomal dominant geçişli bir bozukluk olan Huntington hastalığı, genetik bozukluğu iyi anlaşılmış ilk majör nörolojik hastalıktır (75). Geniş serilerin taranması sonucu Huntington hastalarının %5-11'inde şizofreni belirtileri bulunduğu tespit edilmiştir (33,76). Huntington hastalığında da, primer şizofreniye benzer şekilde sıklıkla yaşamın üçüncü dekatında ortaya çıkan psikoz dikkat çekicidir (77). Genetik anormalliklerin yanı sıra, bu dönemin hemen öncesinde veya bu dönem civarında MSS'de oluşan gelişimsel değişimler de çeşitli sebeplerle psikotik belirtilerin ortaya çıkışını hazırlayabilirler.

Akut intermitan porfiria (AIP) porfirin metabolizmasından sorumlu porfobilinojen deaminaz enziminin eksikliği sonucu gelişen otozomal dominant

bir hastalıktır. AIP epizodik psikiyatrik belirtilerle seyredebilir. Ayrıca psikotrop ilaçlar da, akut bir atağı tetikleyebilir ya da alevlendirebilir. İzlenen psikiyatrik belirtiler arasında psikoz, depresyon, anksiyete ve/veya deliryum sayılabilir. Yatan 3867 psikiyatri hastasında yapılan bir taramada AIP prevelansı %0.21 bulmuştur (78). Bu oran genel popülasyondan daha yüksektir. Hastaların çoğunda nöropsikolojik bozulmayla birlikte ajite psikoz, apati veya depresyon belirtileri tespit edilmiştir. AIP nadiren geçici şizofreni benzeri durumlara yol açabilmektedir, ancak atakların çoğu nispeten kısa sürelidir. Şizofreniden farklı olarak, tedavi altındaki porfirili bireylerin çoğu akut ataklar arasında oldukça normaldirler. Son araştırmalara göre AIP ve psikoz arasındaki ilişkinin ana ayağını, hem D_2 reseptörünü hem de porfobilinojen deaminazı kodlayan genin yerleştiği 11. kromozom oluşturmaktadır. Bununla birlikte en az bir çalışmada arada bir bağlantı bulunamamıştır (79). Genel psikiyatrik popülasyonda bile AIP'nın nadiren bulunması sürpriz değildir.

Aynı şekilde Wilson hastalığı (hepatolentiküler dejenerasyon) ve şizofreni belirtileri arasında bulunduğu iddia edilen ilişkinin de abartıldığı düşünülmektedir. Wilson hastalığı 13. kromozom ile bağlantılı otozomal resesif bir bakır transport bozukluğudur (80). Wilson'un orijinal serisinde iki hastada şizofreni belirtileri bulunmasına karşın, 1959'a kadar yayınlanan 520 vakadan yalnızca sekizinin tutarlı olarak şizofreni tanısı alabildiği tespit edilmiştir (28). Wilson hastalığı olan 195 vakalık geniş bir seride varsanılar iki, sanrılar ise sadece üç vakada gözlenmiş, kişilik ve duygudurum bozukluklarına ise çok daha sık rastlanmıştır (81,82).

Homosisitinüri, metionin metabolizmasındaki bir anormallikle karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Genellikle folat metabolizmasında esansiyel bir enzim olan metilentetrahidrofolat redüktaz genindeki bir defekt sonucu ortaya çıkar. Bu gen 1p36.3 kromozomunda yer alır (83). Homosistinüri sıklıkla mental retardasyon, epileptik nöbetler ve artmış inme riskiyle birliktedir. Homosistinüri ile şizofreni bazı yayınlarda ilişkilendirilse de, ender rastlanan bazı vakalar (84-86) dışında literatür taramaları bu iddiayı doğrulamamaktadır. İlginçtir ki, erken gebelik döneminde kıtlığa maruz kalmış topluluklardaki artmış şizofreni oranı, folat eksikliğine atfedilmiştir. Bu vakalarda folat eksikliğinin beyin gelişiminde erken erişkinliğe kadar belirti vermeyen çok ince anormalliklere yol açtığı düşünülmektedir (87).

C tipi Nieman Pick hastalığı, adölesan ya da erken erişkinlikte başlayan otozomal resesif bir hastalıktır. Vertikal bakış anormalliği, ataksi ve ekstrapiramidal bulgular ön plandadır. Katapleksi ve nöbetler hastalığın gidişi

esnasında sık görülür. Psikoz bazı vakalarda hastalığın ilk belirtisi olabilir, primer şizofreni olarak yanlış tanı konulabilir (88). Tanı, kemik iliği biyopsisinde deniz mavisi histiositlerin gösterilmesiyle konur.

Okülokutanöz albinizm (OA) nadir görülen bir genetik hastalıktır. Şizofreni ve OA defalarca birlikte tanımlanmışlardır (89,90). Albinizmde özellikle görsel asosiasyon korteksine uzanan liflerde nörogelişimsel anormallikler bulunmaktadır (90). Bu hastalığın pigmenter ve psikiyatrik belirtilerinin altında ortak bir biyokimyasal bozukluk yatabilir. Albinizmde bu tip bir genetik bozukluğun, nörogelişimsel anormalliklere nasıl sebep olduğu henüz anlaşılamamıştır.

Seçilmiş pedigrilerde çeşitli genetik hastalıklar şizofreniyle ilişkilendirilmiştir. Bunlar tesadüfi ilişkiler olabileceği gibi, spesifik genetik bozukluğun çok yönlü tezahürleri de olabilirler. Birçok vakada psikotik belirtiler geleneksel olarak şizofreniye yatkınlık döneminde, yani hayatın ikinci dekatının sonları ve üçüncü dekat sıralarında başlamaktadır. İki ailede otozomal dominant bir bağ dokusu hastalığı olan Marfan sendromuyla şizofreni birlikte tanımlanmıştır (91). İlerleyici sensörinöral sağırlık ve körlüğe yol açan iki otozomal resesif sendromun (Usher sendromu) geniş pedigrilerde şizofreniyle birlikte bulunduğu gösterilmiştir (92). X'e bağlı Alport sendromuyla birlikte psikotik özellikler gösteren bir aile tanımlanmıştır (93). Yakın zamanda Wolfram sendromundan etkilenen ailelerdeki psikoz riskine ilgi artmıştır. Wolfram sendromu, genç yaşlarda başlayan diyabet ve ilerleyici iki taraflı optik sinir atrofisiyle karakterize otozomal resesif bir hastalıktır (94). Tüberoz skleroz beyin de dahil birçok organda yavaş büyüyen hamartamöz tümörlerin gelişmesiyle karakterize nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastalık 9. ve 16. kromozomlardaki genetik defektlerle ilişkilidir (95). Tüberoz sklerozda şizofreni benzeri belirtiler bildirilmiş ve medial temporal lopu etkileyen tümörlerin sonucu olduğu düşünülmüştür (96). Uzun süreli otozomal bir hastalık olan lipoid proteinoziste, psikotik belirtilere aracılık eden faktör muhtemelen çift taraflı temporal lop kalsifikasyonudur (97). Bu tip hastalıkların her birinde kesin genetik bozukluğun ve bu bozukluğun MSS gelişimi ve bütünlüğü üzerine olan etkisinin daha iyi anlaşılması, şizofreni nörobiyolojisiyle ilgili ilginç ipuçları sağlayabilecektir.

Nadir görülen iki genetik temelli nörogelişimsel hastalık, şizofreniyle ilişkisi sebebiyle dikkat çekmiştir. Her ikisinde de nöronal göç bozukluğu mevcuttur ve şizofreni patogenezini anlamamızda yardımcıdırlar. Kallmann sendromu, anozmi ve hipogonadizmle karakterizedir. Anozmi, olfaktör yolaklardaki nörogelişimsel bir hatanın sonucudur. Hipogonadizm ise hipotalamik GnRH salınımındaki yetersizliğe bağlıdır. X'e bağlı alt tipi, Xp22.3 kromozomundaki

mutasyona bağlı olarak gelişir; aynı zamanda otozomal alt tipi de mevcuttur. Kallmann sendromu ile şizofreni arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (98), çünkü şizofreni hastalarında rölatif anozmi vardır ve fertiliteleri azalmıştır. Ancak O'Neill ve ark. (99), Kallmann tipi belirtiler gösteren 9 şizofreni hastasında, ilgili gende (KAL-X) hiçbir mutasyon bulamamışlardır. Bu tip bir mutasyonun, şizofreni yapsa dahi son derece nadir olduğu sonucuna varılmıştır. Kallmann sendromu ile şizofreninin klinik görünümleri arasındaki benzerlik zayıftır. Şizofreni hastalarının olfaktör yolaklarda belirgin patolojileri ya da hipogonadizmleri yoktur. Bu hastaların üreme oranlarındaki azalma, gonadal işlev bozukluğundan ziyade muhtemelen sosyal işlevlerde azalmanın bir sonucudur. Sorumlu gende mutasyon bulunamaması da şaşırtıcı değildir. Kallman sendromu ve şizofreninin birlikte görüldüğü tek vakalık bildirilerin tesadüf olduğu düşünülmektedir.

Velokardiyofasiyel sendrom (VCFS) kraniofasiyel yapısal anormallikler, kardiyak defektler ve öğrenme güçlüğü ile karakterize genetik bir bozukluktur. Ayrıca VCFS'u olan çocuk ve adölesanlar normal kontrollere göre daha küçük serebellar, pontin, hippokampal ve temporal lop hacmine sahiptirler (100,101). VCFS genellikle 22q11 kromozomundaki delesyon mutasyonuyla ilişkilidir. Aynı bölgede dopamin metabolizmasında yer alan bir enzim olan katekol-O-metil transferaz da (COMT) kodlanmaktadır. VCFS'da yüksek sıklıkla şizofreni görülür. Floresan in situ hibridizasyon, delesyon mutasyonunun tespiti ve VCFS'un kesin tanısı için en iyi tetkiktir (102). Bugüne kadar incelenen en geniş seri 50 vaka içermektedir ve esas olarak klinik genetik servisleri aracılığıyla ortaya çıkarılmıştır (103). Bunların 15'inde psikotik bozukluk öyküsü bulunmaktadır ve 12'si DSM-IV şizofreni kriterlerini karşılamaktadır (%24). Şizofreni ve VCFS klinik özelliklerini gösteren örneklerde 22q11 delesyon oranlarının arttığı tespit edilmiştir (104). İlginçtir ki, genetik defektler ve dismorfik değişiklikler doğumdan itibaren mevcut olasına karşın, psikotik belirtiler erken erişkinlik dönemine dek ortaya çıkmamaktadır. Bu bulgular psikozun yalnızca yaşa özgü bir yatkınlık döneminde ortaya çıktığı ilkesini desteklemektedir. Genetik defektlerle beyin gelişiminin doğal biyolojisi arasında bir etkileşim söz konusudur. Açıkçası VCFS'da psikoza yol açan genetik defektin tam olarak aydınlatılması, sendromun anlaşılabilmesi için çok önemlidir. VCFS'daki psikoz tablosunu başlatmada COMT'ın rolü şu aşamada spekülatif kalmaktadır.

TÜMÖRLER VE DİĞER YER KAPLAYAN LEZYONLAR

Şizofreninin klinik değerlendirmesi ve prospektif araştırmalar sırasında yapılan rutin görüntüleme çalışmaları, şizofreni vakalarında, nadir görülen serebral lezyonların giderek artan sayıda bildirilmesine yol açmıştır (105). Vakaların

çoğunda ne nörolojik belirti öyküsü, ne de nörolojik muayene bulgusuna rastlanmıştır. Farklı patolojilere sahip bu tür lezyonlar beynin birçok bölümünde tanımlanmıştır. Bazı lezyonlar muhtemelen tesadüfen yakalanmışlardır. Özellikle yaşlı hastaların, bazen de normal kontrollerin MR'larında görülen küçük serebral enfarktlar ve beyaz cevher anormallikleri bu kategoriye giren lezyonlar arasındadır. Çok sayıda oldukları taktirde bunlarda sıklıkla serebrovasküler hastalık öyküsü mevcuttur. 731 psikiyatrik hasta üzerinde yapılan retrospektif bir beyin MR çalışmasında, en az psikotik hastaların MR'larında patoloji saptanmıştır (106).

Çok nadir olarak, klinik açıdan şüphelenilmemiş, yavaş gelişen serebral tümörler şizofreni belirtilerine yol açabilirler. Bu belirtiler en sık temporal lop ve singulat girusu etkileyen tümörlerde görülür (107). Frontal tümörler daha az sıklıkla şizofrenik belirtilerle ilişkilidirler (108). Oldukça geniş bir seride 50 yaşın üzerinde beyin tümörleriyle ilişkili psikozun daha sık olduğu gösterilmiştir (109). Ancak beyin tümörlerinin zaten bu yaşın üzerinde daha sık ortaya çıktığı da unutulmamalıdır. Bu çalışmada da temporal lopta yerleşen tümörlerin daha sık psikotik belirtilere sebep olduğu ortaya çıkmıştır. Primer şizofreni patofizyolojisinde temporal lopu öne çıkartan yaklaşımlar açısından bakıldığında, bu lokalizasyon şaşırtıcı değildir.

Psikotik hastalarda otopsiden sonra %1.7-11.2 oranında beyin tümörü olduğu ve bunların özellikle hipofiz ile temporal ve frontal lopda yerleştiği gözlenmiştir. Normal popülasyonda ölümden sonraki beyin otopsilerinde tümör görülme oranı %1- 1.5'dur. Diğer taraftan, psikotik hastalardaki beyin tümörlerinin 3/4'ü ölümden önce tespit edilememektedir. Bu nedenle psikotik olguların BBT'si önem taşımaktadır. Beyin tümörü bulunan şizofrenlerde, bu tümör ve kistlerinin tipi ile bunların yerleşimleri de araştırılmıştır:

Tümör ya da kistin tipi	Psikotik olgulardaki oranı
Glioma	%37.1
Hipofiz Adenomu	%17.0
Meningioma	%14.3
Kolloid kist	%7.0
Kraniyofarenjioma	%5.7
Anjioma ve anevrizma	%4.3
Sarkom	%2.9
Granuloma	%2.9
Pinealoma	%2.9
Kolestatoma, epidermoid kist	%2.9

Tümörün yerleşimi	Psikotik olgulardaki oranı
Temporal	%35.1
Hipofiz ve Suprasellar	%19.5
Frontal	%19.5
3. Ventrikül	%9.1
Serebellum	%5.2
Beyin sapı	%3.9
Pineal	%3.9
Oksipital	%1.3
Serebellopontin köşe	%1.3
Orta beyin ve bazal gangliyonlar	%1.3
Parietal	?
Supratentoriyal	%89.6
İnfratentoriyal	%10.4

Vaka bildirileri gözden geçirildiğinde, psikotik belirtileri doğrudan tümörün kendisine veya bitişik beyin yapılarına olan etkisine bağlamanın genellikle güç olduğu görülmüştür. Örneğin suprasellar germinom, psikoz da dahil karmaşık bir psikiyatrik belirti topluluğuna yol açar (110). Tümör, psikoz patofizyolojisiyle ilişkili olan frontal lopları, bazal ganglionları ve beyin sapını tuttuğunda, diğer ciddi etkileri görülmektedir. Örneğin nöroendokrin aksta bariz bozulmalar olmaktadır. Özetle tümörlerin şizofreni belirtileriyle doğrudan ilişkili olabilmeleri nadir bir durumdur ve belirtiler tümörün uzak etkilerine ikincil olabilirler. Oldukça ilginç bir vaka, 7 yıldır işitsel varsanılar ve paronaya öyküsü bulunan 26 yaşında bir kadın hastadır. Sağ lateral ventrikül antrumuna yerleşmiş ve periventriküler beyaz cevher ve korpus kallozuma uzanana menenjiomu çıkarıldıktan sonra psikozu tamamen iyileşmiştir (109). Tedavi sonrası psikozun tamamen iyileşmesi, tümörün kesinlikle psikozun etyolojik sebebi olduğunu göstermektedir.

Şizofreniyle ilişkili olduğu düşünülen gizli beyin lezyonları, genelde nörogelişimsel anomaliler olarak sınıflandırılan lezyonlardır. Akuadukt tıkanması (26), araknoid kistleri (111), proensefalik kistler (112), serebrovasküler malformasyonlar (ör. temporal loptaki konjenital arteriovenöz malformasyonlar) (113) ve Galen'in orta hat büyük veni (114) bunlar arasındadır. Şizofreniyle birlikte ailesel bazal ganglion kalsifikasyonu vakaları (71) bildirilmesine rağmen, iki geniş çalışma psikiyatrik hasta gruplarında bazal ganglion kalsifikasyonu ile şizofreni arasında genel olarak bir ilişki bulamamıştır (115,116).

Şizofreniyle ilişkisi olduğu bildirilen nörogelişimsel lezyonların en ilgi çekici alt sınıfı, muhtemelen septum pellusidum ve bitişiğindeki korpus kallozumun ile ilişkili orta hat anomalileridir. Korpus kallozumun tam agenezinin tanımlandığı ilk vaka bildirisini (117) diğer kallozal agenez vakaları izlemiştir. Bunlar genelde korpus kallozumun anterior parçasının kısmi agenezi şeklindedirler (112,118,119). Şu ana kadar korpus kallozum hakkında anlatıldığı gibi, şizofreni patofizyolojisinde önemli olan frontal lop projeksiyonlarındaki anormallikler de şizofreninin fenotipik bir kopyasını oluşturabilirler.

Korpus kallozumdaki anormalliklerden başka diğer orta hat malformasyonları da şizofreniyle ilişkilidir. Şizofrenlerde normal kontrollere oranla kavum septum pellusidum yaygınlığının yüksek olduğu bildirilmiştir (120). Şizofrenide septum pellusidumun konjenital yokluğu da tanımlanmıştır (121). Şizofren bireylerde sık görülen orta hat patolojileri arasında septum pellusidumun nonspesifik anomalileri, kavum vergae, kavum septum pellusidum ve korpus kallozum agenezi sayılabilir (122). Bu anomaliler kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Bu tip nörogelişimsel lezyonların şizofreni için doğrudan artmış bir risk mi oluşturdukları, yoksa sadece (asıl etki yeri farklı olan) daha genel nörogelişimsel beyin anomalilerinin işareti mi oldukları henüz aydınlatılamamıştır. Herhangi bir şekilde bu lezyonlar anne karnında gelişmekte ve şizofreni belirtileri ortaya çıkana dek yıllarca sessiz bir şekilde beklemektedirler. Bu gecikme, "psikoz gelişiminde durağan patolojik beyin lezyonu ile normal beyin maturasyon süreçleri arasında çok önemli bir ara yüzey bulunduğu" görüşünü güçlendirmektedir.

ORGANİK SANRILAR

Organik kökenli sanrıların yalnızca merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyen hastalıklarda ortaya çıktığı zannedilir. Halbuki pek çok sistemik hastalıkta sanrı ortaya çıkabilir. Organik kökenli psikozdan bahsetmişken, organik sanrılardan bahsetmekte yarar vardır. Metabolik bozuklukların önemli bir grubunda, sistemik hastalıklarda, endokrin hatalıklarda, defektif ve enflamatuar hastalıklarda, ilaç ve metal entoksikasyonlarında sanrılı bozukluklar görülebilir. Bazı konfüzyon hallerinde de sıklıkla persekúsyon sanrıları görülür. Konfüzyon yapıcı hal ortadan kaldırılırsa sanrı da çözülür. Huntington, Wilson ve Parkinson hastalıklarıyla, Sydenham koresi ve idiyopatik bazal gangliyon kalsifikasyonu ile spinoserebellar dejenerasyon, sanrıların sık görüldüğü ekstrapiramidal hastalıklardır. Bir çalışmaya göre, Huntington hastalarının %50'si ilk hastaneye yatış anında sanrı içindedirler. Temporolimbik bölgelere

ve özellikle sol tarafa yerleşik epileptik odaklar, sıklıkla sanrılı bir tablo ortaya çıkartırlar. Sanrılar, limbik sistemi etkileyen fakat epileptik olmayan yapısal lezyonlarla birlikte sık gelişir. Herpes ensefaliti, özellikle sol temporal lopu tuttuğunda sıklıkla sanrılara neden olabilir. Posttravmatik olarak gelişen psikotik bozukluklarda, genellikle travma sol temporal bölgeyi etkilediğinde sanrılar ortaya çıkar. Benzer şekilde tümörler ve serebravasküler hastalıklar da sol temporal ve subkortikal yapıları etkilediklerinde sanrılı bir tablo ortaya çıkartırlar.

Alzheimer ve Pick hastalıklarında sanrılar seyrek görülür. Örneğin, Alzheimer hastalarında sanrı görülme oranı %18, Pick hastalığında ise daha da seyrektir. Çalışmalar göstermiştir ki, MSS'de hemisferlerin tek taraflı olarak tutulumu durumunda bazı özgün sanrılar ortaya çıkmaktadır. Alzheimer ve multienfarkt demanslarda MSS'de yaygın lezyonlar bulunur. Bu iki tip demansta hippokampus lezyonlarında bilişsel olmayan ve basit tipte sanrılar görülür. Bunlar nöroleptik tedavisiyle kısa sürede ortadan kalkarlar. Karmaşık sanrı tipleri ise daha çok ekstrapiramidal bozukluklarla, travmatik, neoplastik ve serebrovasküler lezyonlarla (özellikle limbik sistem, bazal gangliyonlar, talamus ve rostral beyin sapını tuttuğunda) birlikte görülür. Bu ikinci tip komplike sanrılar, nöroleptik tedavisine dirençli, kronikleşmeye meyilli, beraberinde entellektüel bozukluk göstermeyen sanrılardır.

Limbik sistemdeki lezyonlarda lateralitenin etkisi sanrı üzerinde daha belirgindir. Örneğin, sol temporal lop lezyonlarında kronik şizofreni benzeri bozukluklar daha sık olarak ortaya çıkar. Sağ temporoparietal bölge lezyonlarında ise kısa süreli sanrılı bozukluklar görülüp kaybolurlar (Capgras sendromu).

Bu iki tip sanrının (karmaşık ve basit tip) oluşma şekli üzerinde tartışılmaktadır. Sözel ve dile ait fonksiyonlar MSS'de sol hemisfer tarafından, görsel-uzamsal (visuospatial) ve afektif fonksiyonlar ise sağ hemisferce yönlendirilmektedir (sol hemisfer baskınlığı gösteren kişiler için). Yaşanan olayların emosyonel yanlarının değerlendirilmesi ya da onlara emosyonel yükler verilmesi, limbik sistem ile etkileşim içinde gerçekleşir. Limbik sistem bazal gangliyonlarla yoğun bağlantı içindedir. Bu bağlantı, entegre bir limbik-subkortikal sistem demektir ve mizaç, motivasyon ile harekette önemli rol üstlenir. Bu bölge lezyonlarında, anatomik olarak çıkan dopaminerjik yollar zarar görmüş olur. Böylece çıkan dopaminerjik sistemin kontrolündeki nörotransmiter sistemleri (bunların içinde diğer dopaminerjik sistemlerde vardır) başıboş kalarak şizofreniye benzer bir tablo ortaya çıkartırlar. Bu tablonun şizofrenideki sanrı

sistemlerini andırması da nörotransmiter sistemlerindeki benzer bozulma nedeniyledir. Alzheimer ve multienfarkt demanslarda basit de olsa farklı farklı ortaya çıkan sanrı sistemleri ve klinik tablo, her bir lezyonun hasara uğrattığı limbik sistem-neokorteks bağlantılarının farklılığı nedeniyledir. Yani her bir lezyon (enfarkt) farklı kişilerde farklı bir bağlantıya zarar verir. Geride kalanların kendi içindeki etkileşimleri de farklı farklı olur. Buna bağlı olarak klinik tablo da kişiye göre değişir. Bu durum her bir hastadaki sanrıların idyosenkratik ve hastaya özgü olma özelliğini açıklar.

BİRİNCİL VE İKİNCİL ŞİZOFRENİNİN FENOMENOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Hem klinik hem de beyin görüntüleme çalışmaları, psikozların %5-8'inin organik etyolojiye sahip olduğunu göstermektedir. Eğer durum gerçekten böyleyse, azınlıktaki bu organik vakaların yalnızca klinik olarak ayırt edilebilmesi mümkün müdür?

Kısaca yanıt hayırdır. Çünkü fonksiyonel ve organik psikoz belirtileri arasında büyük oranda bir örtüşme söz konusudur. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar bu iki gruptaki belirti kümelerini karşılaştırmışlar ve bazı genel farklılıklar ortaya koymuşlardır. Literatürde bildirilen 150 organik psikoz ve 475 fonksiyonel şizofreni vakasının belirtileri gözden geçirilmiş ve karşılaştırılmıştır (28). Karşılaştırılan 14 klinik özelliğin 7'si organik psikoz grubunda belirgin şekilde daha az olarak gözlenmiştir. Bunlar; düz ya da uygunsuz duygulanım, kontrol edilme hissi, düşünce bozukluğu, işitsel varsanılar, taktil varsanılar, şizoid premorbid kişilik ve ailede şizofreni öyküsüdür.

Katatonik belirtilere organik vakalarda daha sıklıkla rastlanmaktadır. Organik grubun %64'ü birinci sıra Schneider belirtileri göstermişlerdir. Ancak bu durum kontrol grubunda gözlenmemiştir. Yine işitsel varsanılarla, düşünce bozukluklarını fonksiyonel olguların daha sık gösterdiğini bildiren bir kısım çalışmalar vardır (bu sonucu doğrulamayan başka çalışmalar da bulunmaktadır). Diğer taraftan bu hastalardaki künt duygulanım, hastalığın tipinden çok, başlangıç yaşı ile ilgilidir. Her iki grupta da hastalığın erken başladığı olgularda düz duygulanım daha sık ortaya çıkmaktadır. Farklı vaka bildirilerinin retrospektif olarak taranması sonucu elde edilse de, bulgular ilgi çekicidir.

Örneğin epilepsi ile birlikte olan şizofrenide, fonksiyonel şizofreniyle aynı oranlarda Schneider birinci sıra belirtileri görülür:

Belirtiler	Epilepsi + Sch.	Fonksiyonel Sch.
Düşünce sokulması	%40.6	%58.1
Düşüncenin yankılanması	%28.1	%35.5
Düşüncede blokaj	%12.5	%19.4
Düşüncenin çekilmesi	%12.5	%19.4
Düşüncelerin okunması	%43.8	%63.1
İşitsel varsanılar	%75.0	%75.0
Edilgenlik sanrıları	%34.4	%80.6

Görüldüğü gibi iki grup arasındaki oranlar hemen hemen aynıdır. Aradaki tek fark, edilgenlik sanrıları ile ilgilidir. Bu belirti, fonksiyonel şizofrenisi olan hastalarda çok yüksek oranlarda görülürken, diğer grupta nispeten daha azdır.

Organik psikozu olan 74 hasta, aynı sayıdaki akut şizofreni hastasıyla Şimdiki Durum Muayenesi'nin ilgili maddeleri esas alınarak karşılaştırılmıştır (123). Burada da bir önceki çalışmada olduğu gibi işitsel varsanıların organik grupta daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca genel olarak sanrıların da (basit persekütör sanrılar hariç) organik grupta daha az olduğu tespit edilmiştir. Ancak bir önceki çalışmadan farklı olarak Schneider belirtileri organik grupta daha az bulunmuştur (%3). Düşünce bozukluğu ve görsel varsanılara daha sık rastlanmıştır. Organik vakalarda birinci sıra sanrılar daha az görülmekle birlikte, sanrıları olan organik hastaların yaklaşık yarısında iki sanrısal tema öne çıkmıştır: Yakın zamanda birilerinin başına kötü bir şey geleceği ya da çok yakın çevresinde tuhaf olaylar geliştiği inancı. Organik olmayan hastaların çok azı bu belirtileri göstermektedirler. Bu organik temalar, bellek ya da algıdaki defisitlerin sanrısal ayrıntıları olarak yorumlanmıştır. Başkalarının kimliğini yanlış yorumlama şeklindeki algısal bozukluk da organik grupta yaygın olarak bulunan diğer bir temadır.

Yine organik psikoz ve şizofreni hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki gruptaki belirti kümelerinde belirgin bir örtüşme saptanmıştır. Organik grupta birinci sıra şizofreni belirtilerinin daha az, görsel varsanıların ise sadece bilinç bulanıklığı bulunduğunda daha yoğun olduğu gözlenmiştir (124).

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) normal olan ve olmayan, 65 yaşın altındaki şizofren hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, BBT'si anormal olanlarda belirgin şekilde daha az ailesel şizofreni öyküsü, daha yoğun formal düşünce bozukluğu ve daha sık EEG anormalliği tespit edilmiştir (125). Anormal BBT grubunda klinik görünümde de atipik özellikler bulunduğu, bu hastaların hastane öncesi alternatif tanıları daha çok aldıkları ve şizofreni tanısı konulana dek uzunca bir süre geçtiği saptanmıştır.

Belli organik beyin hastalıklarına ikincil olarak gelişmiş 53 şizofreni vakasının incelendiği bir çalışmada, bu hastalarda primer şizofrenlere göre sadece görsel varsanıların fazla olduğu bulunmuştur (126). Hastalık başlama yaşının nispeten geç (ortalama 34 yaş) ve birinci derece akrabalarda şizofreni öyküsünün çok düşük olduğu belirtilmiştir. Ancak incelenen vakaların %50'sinin epilepsi hastası olması, genelleme yapılmasını güçleştirmektedir.

Ferdi vakalar arasında frontal menenjiom, serebral lemfoma, tüberoz skleroz, multipl skleroz, Huntington hastalığı, ensefalit, serebral abseler ve hiperparatiroidizm sayılabilir. Beyin ameliyatı sonrasında gelişen üç şizofreni vakası da bunlara ilave edilebilir. Yazarların bildirdikleri etkilenmiş beyin bölgeleri ve özellikle temporal lop lateralzasyonu belirgin değişkenlik göstermektedir.

VCFS, şizofreni gelişimi açısından büyük risk oluşturan organik bozukluklardan birisidir. VCFS'u olan ve olmayan şizofrenlerin klinik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, VCFS'u olan hastalarda primer şizofrenlere göre hastalığın daha geç dönemde ortaya çıktığı ve negatif belirtilerin daha az görüldüğü tespit edilmiştir (103).

İLAÇLARA BAĞLI BAZI TİPİK PSİKOZLAR

Psikiyatride ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan psikozlara çok sık rastlanır. Bunların bir kısmı model psikoz olarak kullanılır. Bunların içinde en sık karşılaşılan, özellikle de yaşlı hastalarda kullanılan psikotrop ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan antikolinerjik psikozudur. Aşağıdaki noktaların dikkate alınması ilaç ya da madde kullanımını dışlama açısından yarar sağlayabilir:

1. İlaç ya da maddenin alındığını gösterir öykü, belirti veya işaret var mıdır?
2. İlaç ya da madde alındıktan ne kadar sonra psikopatoloji ortaya çıkmıştır? Bu sürenin kısa olması arada bir bağlantı olduğunu gösterir.
3. Klinik görünüm, tablonun maddeye bağlı bir tablo olduğunu düşündürmekte midir? Anksiyete, iştah bozukluğu ve uykusuzluk var mıdır?
4. Tabloya otonomik belirtiler, nöropsikolojik belirtiler (dikkat v.b.), nörofizyoloik belirtiler (gözle yavaş takip hareketlerinde bozukluk) ya da nörolojik belirtiler (silik nörolojik bulgular) eşlik etmekte midir?
5. Eğer ilaç ya da madde entoksikasyonunu takiben, psikotik davranışlar ortaya çıkmadan önce tam bir iyilik dönemi yaşanmışsa, daha sonra ortaya çıkan psikoz muhtemelen ilaca ya da maddeye bağlı değildir.
6. İlacın ya da maddenin alımından ne kadar sonra psikoz ortaya çıkmıştır. Bu süre, alınan ilacın farmakokinetik özellikleri ve yarılanma süresine göre

değerlendirme yapıldığında, ilacın hala kanda bulunması için yeterli bir süre midir?

Antikolinerjik Psikozu: Antikolinerjik psikozu, toksik deliryum, antikolinerjik sendrom ve atropin psikozu başlıkları altında incelenen bir organik beyin sendromudur. Antikolinerjik özelliklere sahip 600 farklı bitki, kimyasal madde ve farmasötik ajan tarafından oluşturulabilir. Trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, antihistaminikler, antispazmodikler, antiparkinson ajanlar ve hipnotikler sıklıkla antikolinerjik psikozuna yol açabilirler. Antikolinerjik psikozu, değişik nöropsikiyatrik belirtilerle karakterizedir. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, öğrenme ve hafızada bozukluk, ajitasyon, dizartrik konuşma, enkoherans, varsanı ve sanrılar, ataksi, paranoya, anksiyete, hiperaktivite ve somnolans periyotları ve koma ile birlikte gider. Genellikle görsel varsanılar tabloya hakimdir. Ancak taktil ve işitsel varsanılar da bulunabilir. Görsel varsanılar havada ya da giysilerin üzerinde dolaşan, gezinen nesneleri toplamak, yakalamak ya da koparıp almak şeklindedir. Stramonyum entoksikasyonlarında çiçekler, küçük insanlar, hayvanlar ve değişik renklerle karakterize varsanılar ortaya çıkar.

Antimuskarinik etkiye bağlı olarak, postgangliyonik parasempatik blokaj meydana gelir, bu da sonuçta genişlemiş, yavaş reaksiyon veren pupillere, kuru ve sıcak deriye, yüzde kızarmaya, taşikardi, yükselmiş kan basıncı, azalmış barsak aktivitesi, hiperrefleksi, idrar tutukluğu ve nefeste kokmaya neden olabilir. Antikolinerjik entoksikasyonun tanımlaması şu şekilde yapılmaya çalışılmıştır. “Bir dağ tavşanı kadar sıcak, pancar gibi kırmızı, kemik gibi kuru, yarasa kadar kör ve ıslak bir tavuk kadar hasta (Hot as a hare, red as a beet, dry as a bone, blind as a bat, and mad as a wet hen)”. Seyrek olarak antikolinerjik entoksikasyon ölümle sonuçlanabilir. Ateş ve deliryum ilerleyerek komaya gidebilir. Ölüm nedeni kalp ve solunum zorluğudur. Çocuklardaki ölüm nedeni, yüksek ateş ve beyin sapı depresyonudur. Entoksike haldeki hasta hospitalize edilmeli ve bilinç açılana kadar hastanede bırakılmalıdır.

Antikolinerjik psikozu tedavi dozlarında gelişmişse, ilaçların kesilmesi tablonun ortadan kalkması için yeterlidir. Ek tedavi çoğu kez gerekmez ve tablo 36-48 saat içinde açılır. Ancak belirtiler ortadan kalkana kadar hastaların takibi gereklidir. Eğer antikolinerjik psikozu ilaçların aşırı dozlarında meydana gelmişse, hastanın kusma ve aspirasyon, artmış motor aktivite ve yüksek ateş yönünden takibi gerekir. Yüksek ateş ve aspirasyon özellikle çocuklarda yakından takip edilmelidir.

İleri boyutlardaki bir antikolinerjik psikozu fizostigmin salisilat ile tedavi edilmelidir. Fizostigmin bir tersiyer amindir, kolinesterazı inhibe eder, kan beyin bariyerini geçebilir. Neostigmin ve piridostigmin ise kan beyin bariyerini aşamaz ve o nedenle yalnızca periferik antikolinerjik etkileri tersine çevirebilirler. Fizostigminin dozu 1-4 mg arasında değişir ve spesifik endikasyonları arasında epileptik nöbetler, varsanılar, hipertansiyon, supraventriküler aritmiler yer alır. Eğer test dozlarında fizostigmin antikolinerjik toksikasyonun bu belirtilerinde azalma yapıyorsa tanı doğrudur. Test dozu çocuklarda 0.5 mg IV (2 dakikadan daha fazla sürede enjeksiyon), erişkinlerde 2 mg IV (2 dakikadan daha uzun sürede enjeksiyon) şeklindedir. Hızlı enjeksiyon nöbetleri arttırabilir. Doz 30-60 dakikada bir tekrarlanmalıdır. Belirtiler tamamen ortadan kalktıysa dozun tekrarına gerek yoktur. Fizostigminin yarı ömrü antikolinerjiklere göre daha kısa olduğundan, enjeksiyonu tekrarlamak gerekli olur. Antikolinerjik ilaçlar vücuttan atıldıkça, belirtilerin tekrar geri gelmesi için geçecek süre her seferinde daha da uzayacaktır. O nedenle bir iki fizostigmin enjeksiyonundan sonra hastayı antikolinerjik psikozunun rölapsı açısından 2 saat gözlemek yeterli olmayacaktır. Bu yüzden hastanın bilinci son fizostigmin enjeksiyonundan itibaren 8-10 saat daha gözlenmelidir. Atropince oluşturulan pupiller dilatasyon fizostigmin enjeksiyonlarına rağmen saatler-günler boyunca devam edebilir. Eğer fizositigmin dozu fazla gelip de kolinerjik bir stimülasyon hali oluşursa, bu kez de antikolinerjik bir ajanla bu durumun engellenmesi gerekir. Parasempatik stimülasyon, aşırı sekresyon, rinore, artmış bronşiyal sekresyon, dispne, miyozis, aşırı terleme, kusma, diyare, abdominal ve safra koliği, sık idrar ve bradikardiye neden olur. Atropin MSS'ne geçip deliryuma neden olabileceği için, fizostigmin entoksikasyonunda metskopolamin bromid kullanmak yerinde olur. 1 mg fizostigminin etkilerini 0.5 mg metskopolamin geriye döndürebilir. Fizostigminin kontrendike olduğu durumlar; diabet, gagren, koroner arter hastalığı, kalp bloğu, peptik ülser, hipotiroidizm, astım, diğer solunum sistemi hastalıkları, gebelik, ülseratif kolit, barsak ve kese obstrüksiyoları, glokom, miyotoni konjenita ve miyotoni atrofikadır. Antikolinerjik psikozundaki hastada deliryum kontrolü oldukça önemlidir. Sedatif nitelikli olmasına rağmen fenotiyazinler antikolinerjik etkilerinden ötürü kullanılmamalıdır. Bunun yerine benzodiazepinlerin kullanılması daha yararlı olur. En uygunları, diazepam ve klordiazopoksittir.

Fensiklidin (PCP) Psikozu: PCP, başlangıçta genel anestezik olarak sentez edilmiştir. Ancak yüksek doz kullanımında psikiyatrik belirtilere yol açmaktadır. Bunlar sosyal çekilme, hostilite, referans fikirler, işitsel ve görsel varsanılar, grandiyözite, paranoyak ve mistik uğraşılardır. PCP'nin düşük

dozlarında varsanılar görülmez. Halbuki LSD ve meskalin gibi hallüsinojenlerde varsanılar daha sıktır. Neolojizm, düşünce bloğu, kelime salatası, ekolali, stupor, katatoni, eksitasyon, irritabilite, uykusuzluk PCP psikozunun diğer belirtileridir. Psikozun ortadan kalkması bir günden birkaç haftaya kadar uzayabilir.

Fizik muayenede, aritmiler, kan basıncında yükselme ya da düşme şeklinde değişmeler, kaslarda rijidite, opistotonus derin tendon refleksinde azalma, rabdomiyolizis, epileptik nöbetler, koma ve ölüm görülebilir. PCP toksisitesinde önce şiddetli bir koma benzeri durum görülür. Bu hal birkaç gün devam eder. Bundan sonra hastaların bir grubunda haftalarca sürecek olan bir psikoz başlar. Bazen de hastalar koma benzeri bir duruma ya da organik beyin sendromuna sürüklenmeden doğrudan psikoza girerler. Psikozdan kurtulmak ise üç aşamalıdır. Başlangıçta yanlış algılama, paranoya, konfüzyon ya da saldırganlık hali olur. Yaklaşık 5-6 gün sonra hastalar ikinci devreye girerler. Bu devrede hastalar kooperasyona girerler, huzursuz olabilirler ancak hiperaktif, hostil ya da saldırgan değildirler. 10 gün kadar sonra ise kişiliğin yeniden entegrasyonu ve psikozun ilk devrelerine ait bir amnezi ile üçüncü devre gelir. Genellikle tam bir düzelme görülür. Ancak bazen kendiliğinden, yeni doz ilaç alınmadan tekrarlama görülür.

Bazı hastalarda intraserebral hemorajilere bağlı olarak organik beyin hasarı meydana gelebilir. Uzun süre PCP alanlarda hafızada boşluklar, oryantasyon bozukluğu, görmede bozulma, konuşma güçlükleri (hipertansif ensefalopatiye bağlı olarak) görülebilir. Kronik PCP kullananlarda, amfetamin ve kokain alanlarda görüldüğü şekilde, iki üç gün süren "runs" ya da "sprees" olarak bilinen tablolar ortaya çıkar. Uykusuzluk, iştahsızlık ve peşinden uzun uyku devreleri görülür. Uykudan oryantasyon bozukluğu ve disfori ile uyanılan ve periyodisite gösteren bu tablolar ayda 2-4 defa tekrarlar. Kronik PCP kullanıcıları, düşünce ve hafıza bozuklukları, özellikle de yakın hafıza bozukluklarından yakınırlar. PCP bırakılsa bile bu tablo aylar sürer.

PCP psikozunun tedavisinde antipsikotikler, diazepam, fizostigmin, verapamil ve hatta EKT önerilmiştir. Fizostigmin PCP’nin antikolinerjik özelliklerine karşı kullanılmak istenmiştir. PCP'nin parsiyel antidotu sayılır. Fizostigmin, 2 mg dozunda IM olarak tekrarlanarak yapılabilir. Genellikle ikinci enjeksiyondan sonra tüm tablo ortadan kalkar. PCP entoksikasyonunda, ilacın atılımını arttırmak için idrarı alkalileştirmek gerekir.

LSD Psikozu: Farklı yapısal özellikler taşımalarına rağmen liserjik asit

dietilamid (LSD), meskalin, psilosibin, dimetiltriptamin (DMT), dietiltriptamin (DET) ve 2,5 dimetoksi 4 metil triptamin (DOM), adrenerjik hallüsinojenler olarak isimlendirilirler. Aralarında çapraz tolerans vardır. Hepsi değişik derecelerde otonomik stimülasyon oluşturur. Midriyazis, kan basıncında artış, nabızda hızlanma, hiperglisemi, yüksek ateş, bulantı, tükürük sekresyonunda artış, kusma, piloereksiyon meydana gelir. Amfetaminlerle LSD arasında çapraz tolerans yoktur.

Hallüsinojenik ilaçların etki mekanizması tam olarak bilinmemekte, ancak serotonin, dopamin ve triptamin reseptörlerini uyardıkları görülmektedir. LSD, 5-HT2 reseptörleri üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle hallüsinasyonlara neden olur. LSD gastrointestinal kanaldan hızla emilir. Proteinlere bağlanır. En yüksek konsantrasyonda bulunduğu doku beyindir. Etkisi 30-40 dakikada başlar ve 12 saat sürer. Eliminasyon yarı zamanı 175 dakikadır, karaciğerde metabolize edilir. Fiziksel bağımlılık geliştiğine dair herhangi bir bulgu yoktur. Yoksunluk belirtileri göstermez, 5 gün içinde tolerans gelişir. LSD reaksiyonunun 4 klinik evresi şöyledir:

1. Evre: Varsanı ya da başka bir algısal bozukluk olmadan yalnızca anksiyete ve gerginlik vardır.
2. Evre: Anksiyete ve gerginlikle beraber gerçek bir varsanı olmadığı halde, bazı görsel yanılsama ve distorsiyonlar bulunur.
3. Evre: Anksiyete, gerginlik, algısal distorsiyonlar, gerçek varsanılar olmakla birlikte içgörü korunmuştur,
4. Evre: 3. evredekilere ek olarak içgörü de kaybolmuştur.

LSD psikozunda tedavi, öncelikle anksiyetenin ortadan kaldırılmasıyla başlar. Anksiyete akut panik nöbetlerine neden olabilir. Hasta sessiz, rahat bir ortama yerleştirilmeli, ancak tek başına bırakılmamalıdır. Eğer hastada şiddetli ajitasyon varsa ilaç tedavisi gerekir. Diazepam 15-30 mg oral ya da yavaş enfüzyon şeklinde IV olarak verilir. Klorpromazin kullanmaktan sakınmalıdır. Çünkü hasta LSD değil de dimetiltriptamin (DMT) psikozu içinde de bulunabilir ve bu durumda hipertansiyon ve epileptik nöbetlerin ortaya çıkması muhtemeldir. Hastaneye yatırma her zaman gerekli değildir. İntihar riski varsa yatırmak şarttır. Bazı hastalarda şiddetli 'flashback' tablosu ortaya çıkar. Bu durumda ayrıntılı psikiyatrik ve nörolojik muayene gerekli olabilir. Ajite ve kontrolsüz hastalarda fenotiyazinler zararlıdır. Hallüsinasyonların ön planda olduğu hastalarda haloperidol verilmesi daha uygundur.

Amfetamin Psikozu: Amfetamin psikozu, amfetaminin uzun veya kısa süreli ya

da bir kez fakat aşırı miktarda alımlarından sonra ortaya çıkan şizofreniye benzer bir tablodur. Amfetaminin alınmasından sonra 36 - 48 saat içinde ortaya çıkar. 55 - 75 mg kadar dekstroamfetamin böyle bir tablo ortaya çıkartmak için yeterlidir. Amfetamin psikozu olan kişilerin genellikle ilacı 500 mg kadar yüksek dozlarda kullandıkları ifade edilmiştir. Klinik tablo, referans fikirler, persekusyon sanrıları, işitsel, görsel, koku ve taktil varsanıları ve yönelim bozukluğu ile gider. İlaç bırakıldıktan sonra önce bir depresyon ve peşinden uyku gelişir. Klinik Tablo 3/4 olguda bir hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Pozitif belirtilerin ön planda olduğu klinik görünümün şizofreniden ayrılması güçtür. İlaç öyküsü tanıyı kolaylaştırır. Bu hastalarda klinik tabloya depresyon da eşlik edebilir. Depresyonun gelişmesi, amfetaminin uyarıcı özelliği nedeniyle şaşırtıcı bulunmuştur. Amfetamin başlangıçta öfori oluşturur, ancak zamanla öfori yerini disforiye bırakır.

Amfetamin psikozu ‘etki – tepki’ fenomeni ile açıklanmaya çalışılmıştır. İlk ilaç alımı ile beraber, etki ya da yüksek fazı başlar. Hasta bu devrede hiperaktif durumdadır ve defalarca amfetamin enjeksiyonlarını tekrarlar. Uyku ve iştah kesilir. Tekrarlanan enjeksiyonlar nedeniyle dokular amfetamine doygun hale gelir. Şüphecilik ve paranoid fikirler görülür. Hiperaktivite ve şüpheciliğin aynı anda görülmesi ile kişi ister istemez suç oluşturabilecek eylemlere girişmeye başlar. Aşırı yorgunluk ya da ilaç yokluğu nedeniyle hasta amfetamin alamayınca tepki fazı başlar. Bu fazın önemli özelliği yorgunluk ve bitkinliktir. Hasta bir iki gün uyur ve sonrasında birkaç haftaya kadar sürebilecek depresyon gelişir. Depresyonun ortadan kaldırılması için ve -eğer gelişirse- yoksunluk belirtilerine karşı tekrar ilaç enjeksiyonu yapılır. Şizofreni ya da fonksiyonel bir psikozdan amfetamin psikozunu ayıran en önemli belirleyicilerden ilki, taktil ve koku varsanılarının fonksiyonel psikozlarda amfetamin psikozundan çok daha az görülmesidir. İkinci farklılık ise, amfetamin psikozunda başkalarıyla dövüşüyormuş gibi görünen psödovarsanıların bulunmasıdır. Ayrıca amfetamin psikozu ani başlar ve reflekslerde aşırı canlılık, uyarılmış bir görünüm, hipertansiyon ve midriyazis tabloya eşlik eder. Hastalar amfetamin alışkanlıklarını reddettikleri için ayırıcı tanı her zaman güçlükler gösterir. Şüpheli bir durum varsa idrar analizlerinin yaptırılması, eğer bu olanak yoksa hastanın klinikte bir hafta kadar ilaçsız gözlemde tutulması uygun olur. Eğer amfetamine bağlı bir psikoz ile karşı karşıya isek tablo bu süre içinde kendiliğinden açılacaktır.

Amfetamin presinaptik uçtan NA salınımını arttırır, aynı zamanda sinaptik aralıktaki NA'in yeniden geri alımını engellerler. Böylece toplam etki olarak, sinaptik aralıkta NA miktarını arttırır. Amfetamin, bugün model psikoz oluşturmak için kullanılmaktadır. Amfetamin psikozunda üç aşamalı bir gelişim

vardır. İlk aşamada asıl belirgin değişiklik stereotipidir. İkinci aşamada şüphecilik, son aşamada da sanrı ve varsanılar ortaya çıkar. Buradaki dönüm noktası stereotipidir. Çünkü DA ya da NA artışının olduğu her deneysel ya da klinik modelde stereotipi gelişmektedir. Stereotipi katekolaminlerdeki biyokimyasal değişmenin davranışsal plandaki ilk karşılığıdır. O nedenle, hayvan deneylerinde stereotipi üzerine olan çalışmalar, psikoz araştırmalarında yol gösterici olmaktadır. Amfetamin psikozunda da ilk gelişen değişiklik stereotipidir. Psikozun diğer bileşenleri bunu takip eder. Belki de diğer bileşenler stereotipiye ikincil olarak gelişir.

Tedavide çeşitli antipsikotikler kullanılabilir. Ancak haloperidol kullanımıyla birlikte hastalarda şiddetli bir depresyon tablosu gelişmektedir. Eğer depresyon gelişirse, intihar riski bulunduğu da göz ardı edilmemelidir. İdrarın asitleştirilmesi (amonyum klorid 8-12 gr/gün verilerek) amfetamin atılımını hızlandırmaktadır. Ancak bu, böbreğin kompansatuvar mekanizmaları nedeniyle 1-2 günden daha uzun sürmemektedir.

FİZİKİ ARAŞTIRMALAR İLE İKİNCİL ŞİZOFRENİNİN DIŞLANMASI

Görüldüğü gibi pek çok psikiyatrik bozukluk fiziksel hastalıklarla beraber görülmektedir. Hem bu hastalıkların tespiti, hem de psikiyatrik hastalarda kolayca gelişebilecek fiziksel bozuklukların tespiti için bazı testlerin uygulanması gereklidir. Şizofren hastalarda ve genel olarak psikiyatrik hastalarda, rutin olarak uygulanan laboratuar testlerinin oldukça önemi vardır. Bu tür rutin testler, pek çok fiziksel hastalığın ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Tüm psikiyatrik hastalıkları ve her yaştan hastayı kapsayan bir tarama yapıldığında, rutin laboratuar uygulamalarının %0.8-4.0 oranında fiziksel anormallik gösterdiği tespit edilmiştir. Rutin laboratuar tetkiklerinin, ilaç yan etkilerini tespit etmede de önemi vardır. Hasta şizofren ise, sosyoekonomik olarak düşük bir gruptan geliyorsa ve yaşlıysa rutin testlerde anormallik gösterme oranı yüksek olacaktır.

Diğer yandan, fiziksel hastalığı olan kişiler arasında da %9 oranında psikiyatrik yakınmalar görülmüştür. Psikiyatrik hastaların kendine bakımları oldukça düşük düzeydedir. Hele şizofren hastalarda bu bakım daha da azalmaktadır. Bunun ötesinde psikotrop ilaçların yol açtığı bazı etkiler söz konusudur. Örneğin, sıklıkla ağız kuruluğuna neden olurlar. Bu nedenle psikiyatrik hastalarda diş çürükleri sık görülür. Bunların rutin olarak diş muayenesinden geçirilmesinde fayda vardır.

Bir önemli tehlike de, bu hastaların zaman zaman inkar mekanizmasını kullanmalarıdır. Hastalar fiziksel yakınmalarını inkar ederler ya da ilgisiz görünürler. Hastalardaki fiziksel anormallikleri yakalamak güçtür. Rutin laboratuar tetkikleri bu sakıncayı ortadan kaldırır. Psikiyatrik hastalarda fiziksel anormalliğin tanısını, yalnızca öykü ve fizik muayeneye dayanarak koyabilmek ancak 1/3 oranında mümkün olmaktadır. Yani 2/3 hasta atlanmaktadır. Bu oldukça yüksek bir orandır ve rutin laboratuar testleriyle bu durum düzeltilebilir.

Tablo 3'te yeni psikoz vakalarında düşünülmesi gereken birinci ve ikinci öncelikli fiziki araştırmalar gösterilmektedir. Birinci sıra tetkikler arasında EEG ve sifiliz serolojisinin gerekliliği tartışmalıdır. Ancak klinik pratikte tersiyer sifiliz hala arada sırada psikoz olarak karşımıza çıkabilmektedir. EEG ise, yaygın beyin hastalıklarının göstergesi olan jeneralize yavaşlama veya epileptik odaklara ait paroksismal diken dalgaların ayırt edilmesini sağlamaktadır.

İkinci sıra tetkiklerin yapılması diğer anormal bulgulara bağlıdır (sedimantasyon artmışsa otoantikorlara bakılabilir, alışılmamış beden görünümü veya gelişim geriliği varsa kromozom çalışmaları düşünülebilir). Özellikle BBT veya MRI, eğer nörolojik belirti öyküsü (ör. epilepsi) veya nörolojik muayene bulgusu ya da EEG anormalliği mevcutsa yapılmalıdır.

Tablo 3: Fiziki araştırmalar

Birinci sıra	İkinci sıra
Nörolojik öykü ve muayene	Otoantikor titreleri
Tam kan sayımı	Beyin MRI
Sedimantasyon	Serum kalsiyum
Elektrolitler	HIV antikor titresi
Sifiliz serolojisi	Arilsülfataz-A seviyesi
Tiroid fonksiyon testleri	Bakır ve seruloplazmin seviyesi
Karaciğer fonksiyon testleri	Karyotip
EEG	BOS analizi
İdrarda madde taraması	

SONUÇ

Klinik olarak şüphelenilmeyen, genellikle nörogelişimsel orijinli beyin lezyonları şizofren hastaların %5-10'unda etyolojik faktör olarak rol oynar. Bu durum erkeklerde daha sıktır. Bu lezyonların teşhisinin, tedaviyi herhangi bir

şekilde etkilediğine dair bir işaret yoktur. İkincil şizofrenilerin daha klasik bir formu, sistemik fiziksel hastalıklara bağlı olarak gelişenlerdir. Bunun en iyi göstergesi, yeni ortaya çıkan şizofreni vakalarının %3'ünden bu tip hastalıkların sorumlu olmasıdır. Klinik olarak bu alt tipleri tespit etmek önemlidir, zira birincil hastalığın teşhisi ve tedavisi mutlaka gereklidir. İkincil şizofrenilerin varlığı, primer şizofreni sebeplerinin aydınlatılması adına alternatif çözümler sunmaktadır. Şizofrenlerde nörogelişimsel lezyonların gözlenmesi, şizofreninin nörogelişimsel modelini oluşturan temel yapı taşlarından biri olmuştur. Mendeliyen hastalıklarla şizofreni arasındaki ilişki, son zamanlarda primer şizofreniye yatkınlık oluşturan kromozom bölgelerinin araştırılmasına ilgiyi arttırmıştır.

Şizofreni etyolojisiyle ilgisi tam olarak açıklanamayan bu hastalıklar erişkin yaşlarda başlayan fiziksel hastalıklardır. Bununla birlikte insan hayatının belli bir zaman diliminde geliştikleri fikri, hastalıkların başlangıcını kavramamız açısından oldukça önemlidir (34).

Kaynaklar:

1. Hyde TM, Weinberger DR. Seizures and schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 1997; 23:611-622
2. Roberts CW, Dane DJ, Bauton C, Crow TJ. A 'mock-up' of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis. Biological Psychiatry 1990;127 143
3. Trimble MR. Biological Psychiatry. Chichester: John Wiley, 1988
4. Slater E, Beard AW. The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. British Journal of Psychiatry 1963;109:95-112
5. Trimble MR. First-rank symptoms of Schneider: a new perspective? British Journal of Psychiatry 1990; 156:195-200
6. Taylor D. Factors influencing the occurrence of schizophrenia-like psychosis in temporal lobe epilepsy. Psychological Medicine 1975; 1:247-253
7. Mace CJ. Epilepsy and schizophrenia. British Journal of Psychiatry 1993; 163: 439-445
8. Stevens JR. Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia: a hypothesis. Archives of General Psychiatry 1992; 49:235-243
9. Mendez MF, Grau R, Doss RC, Taylor JL. Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables. Neurology 1993; 43:1073-1077
10. Achte KA, Hillbom E, Aalberg V. Psychosis following war brain injuries. Acta Psychiatrica Scandinavica 1969; 45:1-18
11. Achte K, Jarho L, Kyykka T, Vesterinen E. Paranoid disorders following war brain damage. Psychopathology 1991;24:309-315
12. Gualtieri T, Cox DR. The delayed neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. Brain Injury 1991; 5:219-232
13. Buckley P, Stack JP, Madigan C, et al. Magnetic resonance imaging of schizophrenia-like psychoses associated with cerebral trauma: clinicopathological correlates. American Journal of Psychiatry 1993; 150:146-148

14. Fuji DE, Ahmed I. Risk factors in psychosis secondary to traumatic brain injury. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2001; 13:61-69
15. Burke JG, Dersun SM, Reveley MA. Refractory symptomatic schizoprenia resulting from frontal lobe lesion: response to clozapine. Journal of Psychiatry and Neuroscience 1999; 24:456-461
16. Pang A, Lewis SW. Bipolar affective disorder minus left prefrontal cortex equals schizophrenia. British Journal of Psychiatry 1996; 168:647-650
17. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. The effects ofcombined prefrontal cortical and hippocampal damage on dopamine-related behaviors in rats. Pharmacological Biochemistry and Behavior 1994; 48:1053-1057
18. Miller BL, Lesser IM, Boone BK, et al. Brain lesions and cognitive function in late-life psychosis. British Journal of Psychiatry 1991; 158:76-82
19. Chen J, Stern Y, Sano M, Mayeux R. Cumulative risks of developing extrapyramidal signs, psychosis, or myoclonus in the course of Alzheimer's disease. Archives of Neurology 1991; 48:1141-1143
20. Zubenko GS, Moossy J, Martinez AJ, et al. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. Archives of Neurology 1991; 48:619-624
21. Miller BL, Lesser IM, Boone K, et al. Brain white-matter lesions and psychosis. British Journal of Psychiatry 1989; 155:73-78
22. Hall DP, Young SA. Frontal lobe cerebral aneurysm rupture presetnting as psychosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1992; 55:1207-1208
23. Bouckoms A, Martuza R, Henderson M. Capgras syndrome with subarachnoid hemorrhage. Journal of Neruous and Mental Disease 1986; 174:484-488
24. Price BH, Mesulam MM. Psychiatric manifestations of right hemispheric infarctions. Journal of Nervous and Mental Disease 1985; 173:610-614
25. Levine DN, Finklestein S. Delayed psychosis after right temporoparietal stroke or trauma: relation to epilepsy. Neurology 1982; 32:267-273
26. Reveley AM, Reveley MA. Aqueduct stenosis and schizophrenia. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1983; 46:18-22
27. Stevens JR. Schizophrenia and multiple sclerosis. Schizophrenia Bulletin 1988; 14:231-241
28. Davison K, Bagley CR. Schizophrenia-like psychoses associated with organic disorders of the central nervous system. In: Herrington R, editor. Current Problems in Neuropsychiatry: Schizophrenia, Epilepsy, the Temporal Lobe. Special Publication No. 4, British Journal of Psychiatry, 1969
29. Ron MA, Logsdail SJ. Psychiatric morbidiry in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. Psychological Medicine 1989; 19:887-895
30. Feinstein A, du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness multiple sclerosis: a clinical and magnetic resonance imaging study. British Journal of Psychiatry 1992; 161:680-685
31. Neumann PE, Mehler MF, Horoupian DS, Merriam AE. Atypical psychosis with disseminated subpial demyelination. Archives of Neurology 1988; 45:634-636
32. Ramani SV. Psychosis associated with frontal lobe lesions in Schilder's cerebral sclerosis: a case report with CT scan evidence. Journal of Clinical Psychiatry 1981; 42:250-252
33. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy: insights into the neurology of psychosis. Archives of Neurology 1992; 49:401-406

34. Hyde TM, Lewis SW. The secondary schizophrenias. In: Hirsch SR, Weinberger D, editors. Schizophrenia. 2nd ed. Bath: Bath Press, 2003: 187-202
35. Manowitz P, Goldstein L, Nora R. An arylsulfatase-A variant in schizophrenic patients: preliminary report. Biological Psychiatry 1981; 16:1107-1113
36. Kitchin W, Cohen-Cole SA, Mickel SE. Adrenoleukodystrophy: frequency of presentation as a psychiatric disorder. Society of Biological Psychiatry 1987; 22:1375-1387
37. Davis AT. Psychotic states associated with disorders of thyroid function. International Journal of Psychiatry in Medicine 1989; 19:47-56
38. Johnson J. Schizophrenia and Cushing's syndrome cured by adrenalectomy. Psychological Medicine 1975;5:165-168
39. Alarcon RD, Franeeschini JA. Hyperparathyroidism and paranoid psychosis case report and review of the literature. British Journal of Psychiatry 1984; 145:477-486
40. Ebel H, Schlegel U, KIosterkotter J. Chronic schizophreniform psychoses in primary hyperparathyroidism. Nervenarzt 1992;63:180-183
41. Gatewood JW, Organ CH, Mead BT. Mental changes associated with hyperparathyroidsm. American Journal of Psychiatry 1975;132:129-132
42. Zucker DK, Livingston RL, Nakra R, Clayton PJ. B12 deficiency and psychiatric disorders: case report and literature review. Biological Psychiatry 1981;16:197-205
43. MacNeil A, Grennan DM, Ward D, Dick WC. Psychiatric problems in systemic lupus erythematosus. British Journal of Psychiatry 1976;128: 442-445
44. Wilcox JA, Nasrallah HA. Sydenham's chorea and psychosis. Neuropsychobiology 86;15:13-14
45. Van Sweden B, Van Peteghem P. Psychopathology in paraneoplastic encephalopathy: an electroclinical observation. Journal of Clinical Psychiatry 1986;47:267-268
46. Wilson LG. Viral encephalopathy mimicking functional psychosis. American Journal of Psychiatry 1976;133:165-170
47. Glaser GH, Pincus JH. Limbic encephalitis. Journal of Nervous and Mental Disease 1969;149:59-67
48. Damasio AR, Van Hoesen GW. The limbic system and the localisation of herpes simplex encephalitis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1985; 48:297-301
49. Torrey EE. Funaional psychosis and viral encephalitis. Integrated Psychiatry 1986;4:224-236
50. Leavell R, Ray CG, Ferry PC, Minnich LL. Unusual acute neurologic presentations with Epstein-Barr virus infection. Archives of Neurology 1986; 43:186-188
51. Rubin RL. Adolescent infectious mononucleosis with psychosis. Journal of Clinical Psychiatry 1978;39:773-775
52. White PD, Lewis SW. Delusional depression following infectious mononucleosis. British Medical Journal 1987;295:297-298
53. Koehler K, Jakumeit U. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as Leonhard's speech-prompt catatonia. British Journal of Psychiatry 1976;129:29-31
54. Duncalf CM, Kent JN, Harbord M, Hicks EP. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as schizophreniform psychosis. British Journal of Psychiatry 1989;155:557-559
55. Salib EA. SSPE presenting as a schizophrenia-like state with bizarre dysmorphophic features. British Journal of Psychiatry 1988;152:709-710

56. Barnett W, Sigmund D, Roelcke U, Mundt C. Endogenous-like paranoid-hallucinatory syndrome due to borrelia encephalitis. Nervenarzt 1991; 45:445-447
57. Tavares AR, Pinto DC, Lemow A, Nascimento E. Lesion localization in schizophrenia-like disorder associated with neurocysticerosis. Schizophrenia Reseasch 1993;9:111
58. McDaniel JS, Purcell DW, Farber EW. Severe mental illness and HIV related medical and neuropsychiatric sequelae. Clinical Psychology Review 1997;17:311-325
59. Harris MJ, Jeste DV, Gleghorn A, Sewell DD. New-onset psychosis in HIV infected patients. Journal of Clinical Psychiatry 1991;52:369-376
60. Sewell DD, Jeste DV, Atkinson JH, et al. HIV associated psychosis: a study of 20 cases. San Diego HTV Neurobehavioral Research Center Groups. American Journal of Psychiatry 1994;151:237-242
61. Money J, Hirsch SR. Chromosome anomalies, mental deficiency and schizophrenia. Archives of General Psychiatry 1963;7:242-251
62. Nielsen J, Stradiot M. Transcultural study of Turner's syndrome. Clinical Genetics 1987;32:260-270
63. Bamrah JS, MacKay ME. Chronic psychosis in Turner's syndrome. British Journal of Psychiatry 1989; 155:857-859
64. Deckert J, Strik WK, Fritze J. Organic schizophrenic syndrome associated with symmetrical basal ganglia sclerosis and XO/XY mosaic. Biological Psychiatry 1992; 31:401-403
65. Muller N, Endres M. An XX male with schizophrenia: a case of personality development and illness similar to that in XXY males. Journal of Clinical Psychiatry 1987;48:379-380
66. Krishna NR, Abrams R, Taylor MA, Behar D. Schizophrenia in a 46,XY male with the Noonan syndrome. British Journal of Psychiatry 1977;130:570-572
67. Faber R, Abrams R. Schizophrenia in a 47,XYY male. British Journal of Psychiatry 1975;127:401-403
68. Dorus E, Dorus W, Telfer MA. Paranoid schizophrenia in a 47,XYY male. American Journal of Psychiatry 1977;134:687-689
69. Sorensen K, Nielsen J. Twenty psychotic males with Klinefelter's syndrome. Acta Psychiatrica Scandinavica 1977;56:249-255
70. DeLisi LE, Friedrich U, Wahlstrom J, et al. Schizophrenia and sex chromosome anomalies. Schizophrenia Bulletin 1994;20:495-505
71. Propping P. Genetic disorders presenting as schizophrenia: Karl Bonhoffers early view of the psychoses in the light of medical genetics. Human Genetics 1983;65:1-10
72. DeLisi LE, Crow TJ, Davies KE, et al. No genetic linkage detected for schizophrenia to Xq27-q28. British Journal of Psychiatry 1991;158:630-634
73. Risch N. Genetic linkage and complex diseases, with special reference to psychiatric disorders. Genetics Epidemiology 1990;7:17-45
74. Egan ME, Goldberg TE, Gscheidle T, et al. Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2000;157:1309-1316
75. Gusella JE, Wexler NS, Conneally RM, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. Nature 1983;306:234-238
76. Naarding P, Kremer HPH, Zitman EG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. European Psychiatry 2001;16:439-445
77. Weinberger DR. Implications of normal brain development for pathogenesis of schizophrenia. Archives of General Psychiatry 1987;44:660-669

78. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. American Journal of Psychiatry 1985;142:1430-1436
79. Moises, HW, Gelernter J, Giuffra LA, et al. No linkage between D2 dopamine receptor gene region and schizophrenia. Archives of General Psychiatry 1991;48:643-647
80. Frydman M, Bonne-Tamir B, Farber LA, et al. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. Proceedings of the Natioıral Academy of Sciences of the USA 1985; 82:1819-1821
81. Dening TR. Psychiatric aspects of Wilson's disease. British Journal of Psychiatry 1985;147:677-682
82. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: psychiatric symptoms in 195 cases. Archives of General Psychiatry 1989;46:1126-1134
83. Gaughan DJ, Barbaux S, Kluijtmans LA, Whitehead AS. The human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes: genomic organization, mRNA structure and linkage to the CLCN6 gene. Gene 2000; 257:279-289
84. Bracken P, Coll P. Homocystinuria and schziophrenia: literature review and case report. Journal of Nervous and Mental Disease 1985;173:51-53
85. Abbott, MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionin beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relation ship to neurological impairmnet and vitamin B6 reponsiveness. American Journal of Medical Genetics 1987; 26:959-969
86. Regland B, Germgard T, Gottkies CG, Grenfeldt B, Koch-Schmidt AC. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate redııctase in schizophrenia-like psychosis. Journal of Neural Transmission 1997; 104:931-941
87. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Archives of General Psychiatry 1996; 53:25-31
88. Turpin JC, Masson M, Baumann N. Clinical aspects of Niemann-Pick type C disease in the adult. Developmental Neuroscience 1991; 13: 304-306
89. Baron M. Albinism and schizophreniform psychosis: a pedigree study. American Journal of Psychiatry 1976;133:1070-1073
90. Clarke DJ, Buckley M. Familial association of albinism and schizophrenia. British Journal of Psychiatry 1989; 155: 551-553
91. Sirota P, Frydman M, Sirota L. Schizophrenia and Marfan syndrome. British Journal of Psychiatry 1990; 157:433-436
92. Sharp CW, Muir WJ, Blackwood DH, et al. Schizophrenia: a neuropsychiatric phenotype of the Usher syndrome type 3 allele. Schizophrenia Research 1993; 9:125
93. Shields GW, Pataki C, DeLisi E. A family with Alport syndrome and psychosis. Schizophrenia Research 1990; 3:235-239
94. Swift RG, Sadler DB, Swift M. Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. Lancet 1990; 336:667-669
95. Jones AC, Danielis CE, Snell RG, et al. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. Human Molecular Genetics 1997; 6:2155-2161
96. Heckert EE, Wald A, Romero O. Tuberous sclerosis schizophrenia. Diseases of the Nervous System 1972; 33:439-445
97. Emsley RA, Paster L. Lipoid proteinosis presenting neuropsychiattic manifestations. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1985; 48:1290-1292

98. Cowen MA, Green M. The Kallmann's syndrome variant (KSV) model of the schizophrenias. Schizophrenia Research 1993; 9:1-10
99. O'Neill M, Brewer W, Thornley C, et al. Kallmann syndrome gene (KAL-X) is not mutated in schizophrenia. American Journal of Medical Genetics 1999; 88:34-37
100. Eliez S, Schmitt JE, White CD, Wellis VG, Reiss AL. A quantitative MRI study of posterior fossa development in velocaediofacial syndrom. Biological Psychiatry 2001; 49:540-546
101. Eliez S, Blasey CM, Schmitt JE, et al. Velocardiofacial syndrome: are structural changes in the temporal and mesial temporal regions related to schizophrenia? American Journal of Psychiatry 2001; 158:447-453
102. Larson RS, Butler MG. Use of fluorescence in situ hybridization (FISH) in the diagnosis fo DiGeorge sequence and re diseases. Diagnostic and Molecular Pathology 1995; 4:274-278
103. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velocardiofacial syndrome. Archives of General Psychiatry 1999; 56:940-945
104. Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EW, et al. 22q11 Deletion syndrome in adults with schizophrenia. American Journal of Human Genetics 1998; 81:328-337
105. Lewis SW. Congenital risk factors for schizophrenia. Psychological Medicine 1989; 19:5-13
106. Wahlund LO, Agartz I, Saaf J, Wetterberg L, Marions O. MRI in psychıiatry: 731 cases. Psychiatry Research 1992; 45:139-140
107. Malamud N. Psychiatric disorder with intracranial tumours of limbic system. Archives of Neurology 1967; 18:113-123
108. Andy OJ, Webster JS, Carranza J. Frontal lobe lesions and behavior. Southern Medical Journal 1981; 74:968-972
109. Lisanby SH, Kohler C, Swanson CL, Gur RE. Psychosis secondary to brain tumor. Seminars in Clinical Neuropsychiatry 1998; 3:12-22
110. Mordecai D, Shaw RJ, Fisher PG, et al. Case study: suprasellar germinoma presenting with psychotic and obsessive-compulsive symptoms. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2000; 39:116-119
111. Lanczik M, Fritze J, Classen W, Ihl R, Maurer K. Schizophrenia-like psychosis associated with an arachnoid cyst visualized by mapping of EEG and P300. Psychiatry Research 1989; 29:421-423
112. O'Callaghan E, Buckley P, Redmond O, et al. Abnormalities of cerebral structure on MRI: interpretation in relation to the neurodevelopmental hypothesis. Journal of the Royal Society of Medicine 1992; 85: 227-231
113. Vaillant G. Schizophrenia in a woman with temporal lobe arteriovenous malformations. British Journal of Psychiatry 1965; 111:307-308
114. Remington G, Jeffries JJ. The role of cerebral arteriovenous malformations in psychiatric disturbances: case report. Journal of Clinical Psychiatry 1984; 45:226-229
115. Casanova MF, Prasad CN, Waldman I, et al. No difference in basal ganglia mineralization between schizophrenic and non-schizophrenic patients: a quantitative CT study. Biological Psychiatry 1990; 27:138-142
116. Philpot M, L,ewis SW. Psychopathology of basal ganglia calcification. Behaviourial Neurology 1990; 2:227-234
117. Lewis SW, Reveley AM, Reveley MA, Chitkara B, Murray RM. The familial-sporadic distinction in schizophrenia research. British Journal of Psychiatry 1987;151:306-313

118. Velek M, White LE Jr, Wiliams JP, Stafford RL, Marco LA. Psychosis in a case of corpus caliosum agenesis. Alabama Medicine 1988; 58:27-29
119. Swayze VW, Andreasen NC, Ehrhardt JC, et al. Developmental abnormalities of the corpus callosum in schiıophrenia. Archives of Neurology 1990; 47, 805-808
120. DeGreef G, Bogerts B, Falkai P, et al. Increased prevalence of the cavum septum pellucidum in magnetic resonance scans and postmortem brains of schizophrenic patients. Psychiatry Research 1992; 45:1-13
121. George MS, Scott T, Kellner CH, Malcolm R. Abnormalities of the septum pellucidum in schizophrenia. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 1989; l:385-390
122. Scott TE, Price TR, George MS, Brillman J, Rothfus DP. Midline cerebral malformations and schizophrenia. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 1993; 5:287-293
123. Cutting J. The phenomenology of acute organic psychosis: comparison with acute schizophrenia. British Journal of Psychiatry 1987; 151:324-332
124. Johnstone EC, Cooling NJ, Frith CD, Crow TJ, Owens DG. Phenomenology of organic and functional psychose; the overlap between them. British Journal of Psychiatry 1988; 153:770-776
125. Lewis SW. Schizophrenia with and without intracranial abnormalities on CT scan. M. Phil thesis. University of London, 1987
126. Feinstein A, Ron MA. Psychosis associated with demostrable brain disease. Psychological Medicine 1990;20:793-803

Bölüm 52

ŞİZOFRENİ VE MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI

Doç. Dr. Özcan UZUN

Şizofreni ve madde kullanım bozukluğu eş tanıları sıklıkla bir arada görülür. ECA çalışmasına (Epidemiyolojik Alan Çalışması; The Epidemiological Catchment Area Study) göre, madde kullanım bozukluğu eş tanısı, antisosyal kişilik bozukluğundan sonra en yüksek oranda şizofreni olgularında izlenir (1). Şizofreni hastalarının %40-50'sinde yaşam boyu madde kullanım bozukluğu saptanır. Hastaların %70-90'ı ise sigara kullanırlar (2).

Şizofrenide madde kullanım bozukluğu sosyodemografik, biyolojik, baskın negatif belirtiler ve ilaç yan etkileri gibi bir çok etkenle ilişkilidir (3). Madde kötüye kullanımı hastalığın gidişini olumsuz yönde etkiler. Madde kullanma yeniden hastaneye yatışın en önemli belirleyicisi olup, bu olgularda daha fazla relaps görülür. Ayrıca işsizlik, işlevsellikte bozulma, suç işleme ve intihar riskini de arttırır (4,5).

Yaygınlığı ve sosyodemografik özelliklerle ilişkisi
Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün ECA çalışmasına göre şizofreni spektrum bozukluğu olan bireylerin %47'si alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu ek tanı ölçütlerini karşılar (1). Bu çalışmada şizofrenili bireylerin genel topluma göre 4.6 kat daha fazla alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu, 3 kat daha fazla alkol kullanım bozukluğu ve 6 kat daha fazla yasa dışı madde kullanım bozukluğu tanısı aldığı bildirilmiştir. Sigara kullanımı ise genel toplumda %26 iken şizofreni hastalarında %70-90 oranında bulunmuştur (2).

Şizofreni hastaları daha çok sigara, alkol, esrar, kokain ve amfetamin kullanırlar. Hastalar öncelikle uyarıcı maddeleri tercih ederler. Yaşam boyu kokain kötüye kullanımı %15-50 arasındadır. Amfetamin kullanma oranı ise %2-25 arasında görülür (3). Uyarıcı madde kullanımının şizofrenili bireylerde diğer bireylere göre dört kat daha fazla olması madde tercihinde seçici davrandıklarını düşündürür. Ancak, kullanılan maddenin tipini maddenin özel farmakolojik etkisinin değil, ulaşılabilirliğinin de belirlediği öne sürülür (6). Şizofreni hastalarında alkol dışı madde kötüye kullanım oranı ve türü genel toplumdaki kullanımı da yansıtıyor olabilir. Şizofreni hastalarında alkol kullanım bozukluğu %20-60 ve esrar kullanım bozukluğu %12-42 arasındadır (3). Ancak bazı yazarlar, gerçekte alkol ve esrar kullanımının çok daha sık

olduğunu bildirmektedirler (7). Olguların %14'ünde çoğul madde kullanımı bulunmaktadır (3). Çoğul madde kullanımı şehirlerde daha sıktır, kırsal bölgelerde ise alkol kullanım bozuklukları ön plana çıkmaktadır (8).

Şizofrenide cinsiyet, yaş ve sosyoekonomik statü gibi demografik özelliklerin madde kullanım bozukluğu için güçlü belirleyicilerdir (3). Genel popülasyonda olduğu gibi şizofrenili hastalarda da madde kötüye kullanımı yaşla birlikte azalma eğilimindedir (3). Gençler ve erkekler, yaşlılar ve kadınlara göre daha yüksek oranda alkol ve/veya madde kötüye kullanırlar. Tüm olguların %64'ünün erkek olduğu bildirilmiştir. Yatarak tedavi gören ilk atak psikotik erkek olguların %52'si, kadın olguların ise %33'ü yaşam boyu madde kullanım bozukluğu tanısı alır (9). Ancak, genel popülasyonda da erkeklerin daha fazla madde kullanım bozukluğu gösterme eğiliminde olduğu bilinmektedir. Ayrıca, cinsiyet arasında da kullanılan madde türü farklılık gösterir. Erkekler alkol, esrar ve uyaranları (kokain ve amfetamin) kadınlara göre daha çok kullanmaktadırlar (3).

Madde kullanım bozukluğu ek tanısı şizofreni olgularında eğitim düzeyi düşüktür (10). Çalışmalarda sık saptanan bir bulgu, erken başlangıçlı ve iyi premorbid özellikleri olan şizofrenili hastaların alkol ve/veya madde sorunlarının olma olasılığının daha yüksek olmasıdır (11). Bir çalışmada ise madde kullanım bozukluğu öyküsü olan ilk epizod hastaların, olmayanlara göre iyi sosyoekonomik düzey ve yüksek premorbid bilişsel işlevlikle ilişkili yüksek entelektüel işlev gösterdikleri bildirilmiştir (12). Diğer bir bulgu, sosyoekonomik düzeyi düşük olguların özellikle esrar kullandıklarının saptanmasıdır (3).

Şizofreni hastalarında yaşam boyu madde kullanım bozukluğunun yüksek dürtüsellik düzeyi olan ve coşku arayışındaki hastalarda daha yüksek oranda olduğunu gözlenmiştir. Antisosyal kişilik bozukluğu eş tanısı olan şizofreni olgularının sadece psikozu olanlara göre madde kullanma olasılığı daha fazladır. Yenilik arayışındaki veya antisosyal kişilikli şizofreni hastalarının madde kötüye kullanımı için yüksek riskli alt grubu temsil ettiği bildirilmiştir (13).

Şizofrenide madde kullanım bozukluğunun nörobiyolojik temelleri

Self-medikasyon hipotezi:

Bu hipoteze göre şizofreni madde kullanımına neden olmaktadır. Madde kullanma, "istenmeyen bir uyaranın uzaklaştırılması" ile ilişkili negatif pekiştirme esasına dayanmaktadır. Hastalar şizofreninin belirtilerinden, ilaç yan etkilerinden kaçınmak veya bunlara uyum sağlamak için madde kullanırlar.

Bağımlılık şizofreniye sekonder gelişmiş bir durumdur (14). Kullanılan maddenin türünü de psikiyatrik belirtilerin özellikleri belirler. Örneğin, anerjik belirtileri bulunan hastalar uyarıcıları daha çok tercih ederler. Ancak, bir çok çalışmada belirti kümesi ile kullanılan madde türü arasında bu ilişki saptanamamıştır (15).

Öte yandan, self-medikasyon hipoteziyle ilişkili bir çok çelişkili bulgu bulunmaktadır. Birincisi, şizofreni popülasyonundaki madde kullanım oranları diğer psikiyatrik bozuklardan oldukça yüksektir. Eğer belirtilerden dolayı self-medikasyon söz konusu olsaydı şizofreni ile benzer belirtiler gösteren bozukluklarda da self-medikasyon amaçlı yüksek oranda madde kullanımı olması beklenirdi. Örneğin, sigaranın negatif emosyonel durumlar, anksiyete, depresyon nedeniyle şizofreni hastaları tarafından tercih edildiği öne sürülmektedir. Ancak, benzer bulguları gösteren şizofrenik dışı gruplarda sigara kullanım oranı şizofreni ile benzer değildir. Şizofrenide sigara kullanma oranı %70'in üzerindedir. Öte yandan sigara kullanımıyla ilişkili olduğu öne sürülen negatif emosyonel durumlar, anksiyete, depresyon şizofreni olgularının yarısından daha azında izlenmektedir. Bu bulgular negatif güçlendirmenin tersine, şizofreni ile bağımlılık yapan maddelerin ödüllendirici ve pozitif güçlendirici özellikleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (14).

İkinci bir durum, gözlem ve çalışma sonuçları ile hastaların kendi kendilerini tedavi etmek için madde kullandığı düşüncesi uyumlu değildir (16). Zira, madde kullanma sonucu kaçınılan belirtiler azalmadığı gibi tersine alevlendiği bilinmektedir. Dahası, alkol veya madde kullanan hastalarda yeniden hastaneye yatış oranlarının ve hastanede kalma sürelerinin arttığı, daha yüksek dozda antipsikotik kullanıldığı ve daha çok yan etkiler ortaya çıktığı saptanmıştır (16).

Diğer bir gözlem, psikotik belirtiler başlamadan veya antipsikotik tedaviden önce şizofreni hastalarının %14-69'unda alkol veya madde kötüye kullanımı olduğu görülür (17). İlk atak hastaların %77'si tedaviye başlamadan sigara kullanmaya başlar. Madde kullanımı, şizofreninin belirtilerinden veya ilaç yan etkilerinden kaçınmak için olsaydı tersine bir sonuç olması beklenirdi.

Primer bağımılık hipotezi: Mezolimbik dopamin sistemi, kortikal-temporal-limbik-mezoakkumbens döngünün disregülasyonü ve hipokampus:

Bu hipoteze göre, gelişimsel nöropatolojiler şizofreni ve bağımlılık için yatkınlık oluşturur. Bağımlılık, şizofreninin belirtilerinden ve ilaç yan etkilerinden bağımsızdır. Şizofrenideki hipokampal yapı ve frontal korteks

anormallikleri maddelerin ödüllendirici ve pekiştirici etkilerini kolaylaştırır ve madde arayış davranışı üzerindeki baskılayıcı denetimi azaltır (14).

Mezolimbik dopamin sistemi, uyarıcı maddelerin pekiştirici etkilerine aracılık eden majör nöral sistemdir. Bu sistem, ventral tegmental alan (VTA) ve nükleus akkumbens (NAk) gibi önbeyin alanlarındaki dopamin (DA) nöronlarından oluşur. Şizofreni hastalarının kullandığı alkol, nikotin, esrar olasılıkla VTA DA'in disinhibisyonu yoluyla NAk'te DA salınımını artırır. NAk'teki DA düzeyindeki artış madde aşermesine neden olur. Bu görüş, DA agonisti benzer ilaçların kokain, nikotin ve alkol gibi maddelerin aşermesini artırması ile desteklenmiştir. Antipsikotiklerin uyarıcı maddelerin oluşturduğu pekiştirici etkiyi azaltması da bu görüşü destekler. Ayrıca, stresin mezolimbik DA sistemi aktive etmesi ve sonuçta hem psikotik belirtilerin alevlenmesi ve hem de madde arama davranışının artması da başka bir kanıttır (18).

Şizofrenideki ağ disregülasyonu, madde bağımlılığındaki ağ disregülasyonu ile benzerlik göstermektedir. Şizofrenide primer nöropatolojinin özellikle prefrontal korteks ve hipokampal formasyon olmak üzere temporal-limbik ve kortikal yapıların nörogelişimsel anormallikleri ile ilişki olduğu kabul edilir. Kortikal, hipokampal ve DA sinyallerinin integrasyonundaki disfonksiyon bağımlılık davranışının oluşmasında da temel rol oynar. Kortikal ve hipokampal kaynaklı anormal çıktılar ventral striatumda DA sinyallerinde değişikliklere yol açar. Bu bağlamda, insan ve hayvan deneylerinde striatal D2 reseptörlerindeki değişikliklerin madde arayışı ile primer olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (19).

Kronik madde kullanımı psikopatolojik değişiklere yol açar ve DA'in aracılık ettiği davranışların kortikal kontrolünü zayıflatır. Kortikal kontrolün zayıflaması maddelerin pekiştirici etkilerini artırır ve kompulsif madde kullanımına katkı sağlar. Kronik madde kullanımın yol açtığı DA sistemindeki değişmeler hipokampus ve prefrontal kortekste glutamat ve VTA'da DA uyarılarında da değişmelere neden olur. Ayrıca, maddenin kullanımının neden olduğu değişmelerin NAk'teki G proteinini de azaltır. NAk'te inhibitör G proteinin azalması özellikle kokain kullanımını arttırır (20).

Primer bağımlılık hipotezinde şizofreni ve bağımlılık davranışının hipokampal fonksiyonlardaki defisitlerle ilişkisi önemli yer tutmaktadır. Hipokampus ve prefrontal korteks çıktıları normalde NAk nöronları ile etkileşerek DA'in aracılık ettiği davranışlar üzerinde inhibe edici bir kontrol gösterir. Hipokampal girdilerin DA salınımı üzerine düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Hipokampal lezyonların dopaminerjik stimülasyona aşırı duyarlılık gösterdiği bilinmektedir.

Hipokampal alanla ilişkili latent inhibisyon (Lİ) hiperdopaminerjik aktivite ile ilişkilidir ve ödül ilişkili öğrenme sürecinde rol alır. Lİ, şizofrenideki bilişsel defisitlerle ilişkili bulunmuştur (21). Şizofrenideki hipokampal disfonksiyon maddenin sağladığı ödül duyumunu pekiştirmekte ve kompulsif madde arama davranışı üzerindeki kontrolü azaltmaktadır. Şizofreni hastaları DA ile ilişkili davranışlar üzerinde azalmış kontrol nedeniyle NAk'teki ödülle aktiflenmiş, bağımlılık yapıcı maddenin indüklediği hiperdopaminerjik duruma karşı hassastır. Sonuç olarak, kortikal-hipokampal disfonksiyon hem madde aşermesine hem de şizofreni semptomatolojisinin devam etmesine ve relapslara neden olmaktadır (22).

Kalıtsal etkenler:

Şizofreni ve madde kullanım bozukluğu için genetik bir yatkınlığın olabileceğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Bu kanıtlardan biri, ikiz çalışmalarında alkolizm ve şizofreninin monozigot ikizlerde digotlara göre daha yüksek oranda bir arada bulunduğunun gösterilmesidir (23). İkinci kanıt, Fransa'da yapılan bir çalışmada, yaşam boyu madde kötüye kullanım ek tanısı olan şizofrenlerde dopamin D3 reseptör (DRD3) geninin homozigot alelinin, madde kötüye kullanımı öyküsü olmayan şizofrenlere veya kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmasıdır (24).

Ek tanının kalıtsal etkenlerle ilişkisini tartışan Mueser ve arkadaşları, varolan bulguların madde kötüye kullanımı ve psikotik bozukluk için ortak kalıtsal temel olduğu savını desteklemediği sonucuna varmıştır (25). Danimarka, İrlanda ve Amerika'da yapılan aile çalışmalarında şizofrenili hastaların aile bireylerinde alkol bağımlılığı riskinin sadece Danimarka'da yüksek bulunmuştur (23). Bu çalışmanın verileri birlikte değerlendirildiğinde, aile bireylerinde alkol bağımlılığı riskinin artmadığı bildirilmiştir. Belki de şizofreni ve madde kullanım bozukluğunun birlikte bulunması, iki ayrı kalıtsal riskin aynı bireydeki etkilerinin sonucudur.

Klinik özellikler

Psikotik bozukluklarda, hastaların %92'sinde madde kullanımı psikotik belirtilerin başlangıcından önce olmaktadır (11). Madde kullanım bozukluğunun ortalama başlangıç yaşının şizofreninin başlangıç yaşından daha erken olduğu bildirilmiştir (10). Madde kötüye kullanımı ve şizofreninin erken başlangıçlı olması kötü klinik gidişle ilişkilidir (9).

Alkol kötüye kullanan şizofreni hastaları, kullanmayanlara göre daha şiddetli belirtiler gösterir, daha sık hastane yatar ve uzun süre içinde daha kötü gidiş

gösterirler (26). Bu hastalarda pozitif belirtilerin daha baskın olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Sigara kullanan şizofrenlerde ise negatif belirtiler daha fazla izlenir (27). Şizofreni alt tiplerinin değerlendirildiği çalışmalarda alkol dışı madde bağımlılığının paranoid şizofrenide daha sık olduğu saptanmıştır (28).

Madde kullanım bozukluğu olan şizofreni olguları daha şiddetli bilişsel yetersizlik ve içe kapanıklığa bağlı olarak kötü toplumsal işlev gösterirler (29). Alkol bağımlılığı bulunan hastaların diğer şizofrenlerden daha iyi toplumsal işlev gösterdiklerini bildiren yazarlar bulunmaktadır (30). Ancak, bazı çalışmalarda madde kullanan şizofreni hastaları ile kullanmayan şizofrenler arasında bilişsel ve toplumsal işlev açısından fark saptamadığı bildirilmiştir (31).

Birçok çalışmada, şizofrenili hastalarda madde kullanım bozukluğu ek tanısının depresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Cuffel ve Chase, şizofrenili hastalarla yaptıkları çalışmalarında, madde kullanımına devam eden veya yeni madde kullanım bozukluğu geliştirenlerin yıl içinde anlamlı derecede daha fazla depresif belirtiler sergilediklerini bildirmişlerdir (32). Alkol bağımlılığı, şizofrenide intihar için de risk etkenidir. Verdoux ve arkadaşları psikotik bozukluk nedeniyle hastaneye ilk kez yatırılan hastalarda madde kötüye kullanımının yüksek intihar eğilimi ile ilişkili olduğunu saptamıştır (33).

Şizofrenide madde kullanım bozukluğu suç işleme, şiddet davranışı ve yasal sistemle sorun yaşama ile yakından ilişkilidir. Amerika'daki hapishanelerde yapılan çalışmalarda yüksek ek tanı oranlarının saptanması bu bulguları desteklemektedir (1). Steadman ve arkadaşları, bu hastalarda şiddet için majör risk etkeninin madde kullanımı olduğunu bildirmişlerdir (34). Sık alkol ya da madde entoksikasyonu yaşıyor olmanın şiddet davranışı için bir etken olabileceği, ancak bunun tek başına bir açıklama olamayacağı bildirilmektedir.

Madde kullanımı şizofrenide relapsın güçlü bir belirleyicisidir. Alkol ve/veya madde kötüye kullanımı olan şizofreni hastaları olmayanlara göre daha fazla sayıda psikotik relaps gösterirler (35). Linszen ve arkadaşları, esrar kullanan hastaların daha fazla ve erken psikotik relaps gösterdiklerini ve ağır esrar kullanımının psikotik relapsla güçlü bir ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir (36). Madde kullanımı, hastaların hastane yatış sıklığını da arttırmaktadır. Madde kullanımına devam edenlerin ya da yeni madde kullanım bozukluğu geliştirenlerin bir yıl içinde daha fazla psikiyatrik hastane yatışları olduğunu bildirilmiştir (32).

Gidiş ve sonlanım

Madde kullanım bozukluğu ile ilişkili olan, tedaviye ve ilaç kullanımına uyumsuzluk, psikotik belirtilerin olası belirleyicilerinden biridir. Madde kötüye kullanan şizofrenili hastaların sağlık sistemleriyle ilişkilerinin kötü olduğu, ilaç tedavisine uyumsuz oldukları bildirilmiştir (37). Madde kötüye kullanımı, hastaneye yatış ile sonuçlanan akut nöbetleri ortaya çıkararak ve antipsikotik tedaviye uyum ve psikososyal tedavilere katılımı azaltarak, şizofreninin gidiş ve sonlanımı üzerinde önemli etkiler oluşturur. Madde kötüye kullanımı olmayan şizofrenili bireylerle karşılaştırıldıklarında, madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan hastalarda evsiz olma, işsiz olma ve aile bireyleriyle ilişkilerde kötü olma oranları yüksek bulunmuştur (10,16).

Hastaların madde kullanması toplum içine katılımlarını engeller (38). Madde kullanım bozukluğu olan şizofrenili hastaların daha çok hastane ve ilk yardım hizmetine gereksinim duymaları ve alkol ve/veya madde kullanılan dönemlerde baş edilmesi daha zor olan ağır belirtiler göstermelerinden dolayı bakım giderleri de artar. Genel popülasyonla kıyaslandığında şizofrenide ölüm oranının arttığı bilinmekle birlikte, madde kullanım bozukluğu bu ölüm oranlarını daha da yükseltir (39).

Tedavi yöntemleri

Farmakoterapi:

Madde kullanım bozukluğu ek tanılı şizofreninin tedavisinde hastalık belirtileri ve madde yoksunluğu belirtileri hedef alınır. Amaç, negatif ve pozitif belirtileri azaltmak ve psikososyal tedavilere katılımı sağlamaktır. Esas olarak antipsikotik ilaç tedavisi uygulanır. Eğer hasta hala madde kullanmaya devam ediyorsa non-sedatif antipsikotikler tercih edilmelidir (40). Klasik antipsikotik ilaçlara yanıt olasılıkları azalmıştır. Ancak, ilaç ve psikososyal tedaviye uyumu bozuk hastalarda depo antipsikotikler kullanılabilir. Ayrıca, madde kötüye kullanımı olan şizofrenili hastaların özellikle akatizi ve geç diskinezi olmak üzere, antipsikotik tedavisinin yan etkilerine karşı duyarlıdır (41).

Tedavide pozitif ve negatif belirtiler üzerine etkili antipsikotikler seçilmelidir. Ayrıca, tedavinin yan etkileri az olmalıdır. Çalışmalar, atipik antipsikotiklerin şizofreninin negatif ve pozitif belirtilerine klasiklere göre daha etkili olduğu ve yan etkilerinin de daha az olduğunu göstermiştir. Bunların hastalarda madde arama davranışını azalttığı ve yoksunluk belirtilerinden de koruduğu gösterilmiştir (40). Geriye dönük bir çalışmanın verileri daha önceden klozapinin şizofrenili hastalarda madde kullanımını azalttığı şeklindeki gözlemleri desteklemiştir (42). Littrell ve arkadaşları ek tanılı hastalarda

olanzapin tedavisi ile gözlenen faydanın hastanın madde kötüye kullanımının remisyonuna katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir (43). Madde kötüye kullanımını azalttığına yönelik veriler giderek arttığından, özellikle ek tanılı hastalarda atipik antipsikotiklerin kullanımı önemlidir. Diğer önemli bir nokta, klasik antipsikotiklerle yaygın olarak antikolinerjik ilaçların da birlikte kullanılması ve bu ilaçların kötüye kullanım potansiyelleri olmasıdır. Bu bulgunun ışığı altında yeni kuşak atipik antipsikotikler madde kötüye kullanımı olan şizofrenlerde ilaç tedavisi seçeneklerinde öncelikle yer almalıdır.

Madde kullanım bozuklukları tedavisinde kullanılan standart ilaçların (örneğin, disülfiram, naltrekson, bupropion) antipsikotik ilaçla birlikte kullanımlarının güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu alanda yeterli çalışmalar bulunmamaktadır (40).

Psikoterapi:

Öncelikle, detoksifikasyonu sağlamak ve akut psikozun tedavisini uygulamak için yatarak bakım sağlanan bir süre geçmelidir. Şizofrenili hastaların sıklıkla uygulanan madde bağımlılığı tedavi programlarına uyum potansiyelleri kötüdür ve bu hastaların tedavisinde özel yaklaşımlar geliştirilmelidir. Psikoterapide geleneksel yaklaşımlar modifiye edilerek uygulanmaktadır. Motivasyonda değişiklik yapmak, psikososyal yaklaşımların en önemli yönünü oluşturmaktadır (40).

Ek tanılı hastalar için özel (entegre) servislerin oluşturulması gerektiği bildirilmektedir. Tedavide relaps önleme, MET (motivasyon artırıcı terapi), ve toplumsal güçlendirici yaklaşımlar gibi teknikler kullanılmaktadır (40). Şizofreni ve alkol ya da madde kötüye kullanımı olan hastalarda rutin psikiyatrik bakımın tek başına uygulanmasına göre motivasyonel görüşme, bilişsel davranışçı terapi ve aile görüşmelerinin eklenmesinin etkin olduğunu bildirilmiştir (44). Hem psikiyatrik hem de madde bağımlılığı servislerinin özelliklerini birleştiren düşük yoğunluklu destekleyici grup terapilerinin sonuçları umut verici olmakla beraber bu programlarda da tedaviye uyumsuzluk önemli bir engeldir.

Kaynaklar

1. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area Study. JAMA 1990, 264:2511-2518.
2. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. J Clin Psychiatry 1998, 59 (Suppl 3):26-30.

3. Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K, Morrison RL, Yadalam KG. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. Schizophr Bull 1990, 16:31-56.
4. Sokolski KN, Cummings JL, Abrams BI, DeMet EM, Katz LS, Costa JF. Effects of substance abuse on hallucination rates and treatment responses in chronic psychiatric patients. J Clin Psychiatry 1994, 55:380-387.
5. Soyka M. Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour. Br J Psychiatry 2000, 176:345-350.
6. Mueser KT, Bellack AS, Blanchard JJ. Comorbidity of schizophrenia and substance abuse: implications for treatment. J Consult Clin Psychol 1992, 60:845-856.
7. Cuffel BJ, Heithoff KA, Lawson W. Correlates of patterns of substance abuse among patients with schizophrenia. Hosp Community Psychiatry 1993, 44:247-251.
8. Barry KL, Fleming MF, Greenley JR. Characteristics of persons with severe mental illness and substance abuse in rural areas. Psychiatr Serv 1996, 47:88-90.
9. Kovasznay B, Fleischer J, Tanenberg-Karant M, Jandorf L, Miller AD, Bromet E. Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. Schizophr Bull 1997, 23:195-201.
10. Swofford CD, Scheller-Gilkey G, Miller AH, Woolwine B, Mance R. Double jeopardy: schizophrenia and substance use. Am J Drug Alcohol Abuse 2000, 26:343-353.
11. Arndt S, Tyrell G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. Psychol Med 1992, 22:379-388.
12. Sevy S, Robinson DG, Holloway S, Alvir JM, Woerner MG, Bilder R, Goldman R, Lieberman J, Kane J. Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. Acta Psychiatr Scand 2001, 104:367-374.
13. Caton CL, Shrout PE, Eagle PF, Opler LA, Felix A. Correlates of codisorders in homeless and never homeless indigent schizophrenic men. Psychol Med 1994, 24:681-688.
14. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. Biol Psychiatry 2001, 15:71-83.
15. Van Ammers EC, Sellman JD, Mulder RT. Temperament and substance abuse in schizophrenia: is there a relationship? J Nerv Ment Dis 1997, 185:283-288.
16. Seibyl JP, Satel SL, Anthony D, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS. Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. J Nerv Ment Dis 1993, 181:31-37.
17. Berti A. Schizophrenia and substance abuse: The interface. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1994, 18:279–284.
18. Koob GF. Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trend Pharmacol Sci 1992, 13:177–184.
19. Di Chiara G, and Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci U S A 1988, 85:5274–5278.
20. Self DW, Terwilliger RZ, Nestler EJ, Stein L. Inactivation of Gi and Go proteins in nucleus accumbens reduces both cocaine and heroin reinforcement. J Neurosci 1994, 14:6239–6247.
21. Hollerman JR, Schultz W. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. Nature Neurosci 1998, 1:304–309.
22. Kelley SP, Mittleman G. Effects of hippocampal damage on reward threshold and response rate during self-stimulation of the ventral tegmental area in the rat. Behav Brain Res 1999, 99:133–141.

23. Kendler KS, Gardner CO. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. Psychol Med 1997, 27:411-419.
24. Krebs MO, Sautel F, Bourdel MC, Sokoloff P, Schwartz JC, Olie JP, Loo H, Poirier MF. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. Mol Psychiatry 1998, 3:337-341.
25. Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: a review of etiological theories. Addict Behav 1998, 23:717-734.
26. Drake RE, Mercer-McFadden C, Mueser KT, McHugo GJ, Bond GR. Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders. Schizophr Bull 1998, 24:589-608.
27. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. Schizophr Bull 1997, 23:215-228.
28. Zisook S, Heaton R, Moranville J, Kuck J, Jernigan T, Braff D. Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. Am J Psychiatry 1992, 149:552–553.
29. Chouljian TL, Shumway M, Balancio E. Substance use among schizophrenic outpatients: prevalence, course, and relation to functional status. Ann Clin Psychiatry 1995, 7:19-24.
30. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Croudace T. The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization. Br J Psychiatry 1996, 169:580-586.
31. Addington J, Duchak V. Reasons for substance use in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1997, 96:329-33.
32. Cuffel BJ, Chase P. Remission and relapse of substance use disorders in schizophrenia: Results from a one-year prospective study. J Nerv Ment Dis 1994, 182:342-348.
33. Verdoux H, Liraud F, Gonzales B, Assens F, Abalan F, van Os J. Suicidality and substance misuse in first-admitted subjects with psychotic disorder. Acta Psychiatr Scand 1999, 100:389-395.
34. Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, Robbins PC, Appelbaum PS, Grisso T, Roth LH, Silver E. Violence by people discharged from acute psychiatric in patient facilities and by others in the same neighborhoods. Arch Gen Psychiatry 1998, 55:393-401.
35. Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE, Smith WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. Psychol 1986 Med, 16:515-520.
36. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. Arch Gen Psychiatry 1994, 51:273-279.
37. Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB. Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. Schizophr Res 1996, 20:145-151.
38. Fowler IL, Carr VJ, Carter NT, Lewin TJ. Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. Schizophr Bull 1998, 24:443-455.
39. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A metaanalysis. Br J Psychiatry 1997, 171:502-508.
40. Ziedonis D, Williams J, Corrigan P, Smelson D. Management of substance abuse in schizophrenia. Psychiatric Ann 2000, 30:67-75.
41. Smith J, Hucker S. Schizophrenia and substane abuse. Br J Psychiatry 1994, 165:13-21.
42. Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. J Clin Psychopharmacol 2000, 20:94-98.

43. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. J Subst Abuse Treat 2001, 21:217-221.
44. Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R, Schofield N, McGovern J. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. Am J Psychiatry 2001, 158:1706-1713.

Bölüm 53

ÖZEL DURUMLARDA İLAÇ KULLANIMI

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

Şizofreni de dahil birçok psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yalnız ilaç veya yalnız psikoterapi çoğu kez yetersiz kalmaktadır. Çünkü insan biyo-psiko-sosyal bir varlıktır. Bu nedenle insanın sadece bir yönüne hitabeden tedaviler de etkisiz kalmaktadır. Hayatın çeşitli evreleri (gençlik, yaşlılık v.b.) ve kadının doğurganlıkla ilgili yaşadığı hayat olayları (gebelik, emziklik v.b.) gibi durumlarda ilaç kullanımı özellik arzetmektedir. Bu bölümde kısaca bu özel durumlarda ilaç kullanım konusuna değinilecektir.

1. Madde Kötüye Kullanımı:

Bu hastaların takibi ve tedavisi çok zordur. Çünkü çoğunlukta bu hastalar fevri davranırlar, madde kullandıklarını psikiyatristden gizlerler, işbirliğine yanaşmazlar. Ayrıca verilen ilaçları (benzodiazepinler gibi) kötüye kullanma eğilimindedirler. Bu yüzden bu hastalara bu ilaçların yerine, mirtazapin, mianserin, amitriptilin, SSRI'ler gibi bağımlılık yapıcı özelliği olmayan ilaçlar verilmelidir. Zaman zaman idrar analizleri ile maddeyi kullanıp kullanmadıkları kontrol edilmelidir.

2. Gebe ve Emzikliler:

Temel kural olarak gebelikte (özellikle 1. trimestrde) ve emzirme döneminde hiçbir ilaç verilmez. Bu kural, özellikle şiddetli hastalık durumlarında ihlal edilmektedir. Yalnışlıkla özellikle bazı psikotrop ilaçlar (özellikle lityum Ebstein anomalisi; antikonvülsanlar %10 fetal kraniyofisiyal ve nöral tüp anomalileleri yapmaktadır) alındığında durumlarda terapötik kürtaj endikasyonu doğmaktadır. Diğer psikotropları (antidepresanlar, antipsikotikler ve anksiyolitikler) da gebelik boyunca mümkünse kullanmaktan kaçınılmalıdır. EKT veya antipsikotikler lityuma tercih edilmelidir.

Gebelerde çeşitli nedenlerle psikotrop ilaçlar kullanılabilir.
Antidepresanlar, antipsikotikler ya da anksiyolitikler gebelikte akut bir psikiyatrik hastalık için ya da idame tedavisi olarak kullanılabilir.

Diğer bazı olgularda ise gebelik veya laktasyon esnasında tedavi gerektiren bir psikiyatrik hastalık ortaya çıkabilir.

Her ne kadar ağır psikotik, deprese ya da suisidal gebe kadında psikotrop kullanımının yararları bebeğe olan risklere göre ağır basabilir ise de; mantıklı klinik bir karar verilmeden önce bu alandaki son bilgiler dikkatlice gözden geçirilmelidir.

Gebelikte ilaç kullanımı günümüzde hala sıktır.
Gebeliklerin %50'sinden çoğu planlanmamış olduğundan, pek çok ilaca maruz kalma durumu gebelik saptanmadan önce oluşmuş olacaktır.

Gebelerin %36'sının gebeliğin herhangi bir döneminde sedatif, trankilizan ya da antidepresan aldıklarını bildirmiştir

Gebelikte çeşitli fizyolojik değişiklikler ilaçların etkilerini değiştirir. Gebe olmayan kadınlardaki ilaç metabolizma hızları doz ve yan etkilere ait veriler gebe kadınlar için geçerli olmayabilir.

Gebelikte oluşan total beden su içeriğinin önemli oranda artışı, gebe olmayan kadınlara oranla gebelerde daha düşük ilaç serum konsantrasyonlarına yol açabilir.

Gebelikte total protein de azaldığından ilaçların bağlanma oranı değişir. Gebeliğin ikinci trimestrinde kan basıncında oluşan fizyolojik düşme ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Bu da bazı antipsikotik, trisiklik antidepresanlarla tedavi edilen kadınlarda önemli sorunlara yol açabilir.

Mide-barsak boşalımı %30-50 azalır, gastrik asit de düşer.
Sonuçta ilaç emilimi değişir. Gebelikte sık görülen kabızlık, antikolinerjik yan etkisi olan ilaçlarla artabilir.

Gebelikte glomerüler filtrasyon hızı artar. Böylece lityum gibi bazı ilaçlar daha hızlı atılır ve terapötik serum düzeyleri elde edilebilmesi için daha yüksek dozlar gerekir.

Gebelikte ilaç metabolizmasında yer alan hepatik hidroksilaz inhibe olabilir. Gebelikte fizyolojik değişiklikler; gebelik boyunca ve erken postpartum dönemde kadınların ilaç cevapı, yan etkiler ve toksisite yönünden dikkatle izlenmesini gerektirir.

Terapötik serum düzeylerine ulaşılabilmesi için gebelikte zaman zaman daha yüksek dozlara ihtiyaç olabilir. Doğumdan sonra annede toksisitenin önlenmesi için dozların azaltılması gerekebilir.

Tüm psikotrop ajanlar bir ölçüde plasentadan geçip fetal dolaşıma geçebilir. Fetal kompartmana geçişi ilacın özellikleri, doz ve gebelik evresi etkiler.

Plasma konsantrasyonunu sürdürmek için bir psikotrop ilaç tekrarlayan dozlarda uygulanırsa, genellikle ilaç anne ve fetus arasında eşit oranda dağılır.

Doğumda bazı enzim sistemlerinin henüz yeterince gelişmediği, bu nedenle diazapam gibi sık kullanılan bazı ilaçların metabolitlerinin yenidoğanda karaciğerde bağlanma yeteneğinin yetersiz olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gebelikte psikotrop ilaç kullanırken fetal fizyoloji de göz önüne alınmalıdır.

Psikotropik İlaçların Fetus ve Yenidoğan Üzerine Genel Etkileri

A) Morfolojik Teratojenite
B) Davranışsal Teratojenite
C) II. ve III.Trimester ve doğumda psikotrop ilçlarin etkileri
D) Yeni doğan üzerine etkileri
E) Emzirme dönemi üzerine etkileri

İlacın teratojenik risklerini arttıran faktörler

1) Organogenez döneminde ilaça maruz kalma:
MSS: Gestasyonel 10-25.günler, ekstremite gelişimi: 24-26.günler, kalp-damar sistemi gelişimi: 20-40.günler.
2) Doz ve Kullanımın Düzenliliği:
Annede toksisite olmaması fetal toksisite olmadığını göstermez
3) Diğer çevresel faktörlerle etkileşim:
Diğer ilaçlar, alkol, sigara ve diğer toksinler.
4) Anne ve fetusun genetik yapısı

Anormal gelişimin fetal ölümden (düşük ya da ölü doğum ile sonlanır.) fiziksel malformasyon, büyüme geçikmesi ya da fonksiyonel defisitlere (davranışsal teratojenite) kadar değişebildiği ileri sürülmektedir.

A) Morfolojik Teratojenite:

İlk birkaç hücre bölünmesi esnasında plasenta henüz oluşmadığından, gelişmekte olan embriyonun anneye uygulanan ilacın etkilerinden korunduğu düşünülmektedir. Bu korunma dönemi döllenme ile (ortalama 14. gün) ilk

beklenen ve olmayan adet (28 günlük siklusta ortalama 28.gün) arasındaki süredir. İlk beklenen ve olmayan adet dönemi sonrasında ise plasenta, anne dolaşımından gelişmekte olan fetusa ilaç geçişini sağlayacak oranda gelişir.

Herhangi bir psikotrop ilaçın teratojen olmadığını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Fetal deformite oluşturabilirler. Zira Batı Dünyasında doğum defekti oranı ortalama %3'dür ve çoğu doğum defektinin nedeni belirsiz kalmaktadır.

İlaçların oluşturduğu doğum defektlerinin insidansı muhtemelen düşük olmakla birlikte, ilaçların oluşturduğu bu teratojeniteyi spontan anomalilerden ayırtetmek son derece zordur ve ilaca maruz çok sayıda olgu içeren grupları gerektirir.

B) Davranışsal Teratojenite:
Hızla gelişen bir alan olan davranışsal teratojenite, fetusun teratojenlere maruz kalması sonrası gelişebilen; gecikmiş davranışsal olgunlaşma, anormal aktivite ve problem çözme ve öğrenmede bozulma gibi çeşitli fonksiyonel defisitleri kapsar.

Hayvan çalışmaları, MSS üzerine etki eden çoğu ilacın düşük fiziksel teratojenite potansiyeli olduğunu ancak davranışsal teratojenite potansiyellerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

C) II. ve III.Trimester ve Doğumda Psikotrop İlaçların Etkileri
Psikotrop ilaçlar 2. ve 3. trimestrde daha güvenli gibi gözükmektedir. 2. ve 3. trimestrlerde major malformasyonlar oluşmaz, ancak ilaçlar fetusun büyüme ve fonksiyonel gelişimini etkiliyebilir. Özellikle MSS gebelik boyunca ve yenidoğan döneminde gelişmeyi sürdürür ve ilk trimester sonrası hasar mikrosefali, zeka geriliği ve davranışsal teratojeniteye yol açabilir.

Bazı klinisyenler yenidoğanda yan etkiler, toksisite ve çekilme belirtileri olasılığını azaltmak için doğumun beklendiği tarihten yaklaşık iki hafta önce ilaç dozlarının azaltılması yada kesilmesini önermektedir.

Major ve minör trankilizanlar kadın doğum uzmanlarınca anksieteyi azaltmak, gevşemeyi arttırmak yada bulantıyı azaltmak amacıyle doğum esnasında kullanılmıştır. Ancak yenidoğandaki olumsuz etkilerinden dolayı 3.trimestirde uzun etkili benzodiazepinlerin kullanımından kaçınılmalıdır. Benzodiazepin kullanımı gerektiğinde, en düşük etkin doz en kısa süre ile kullanılmalıdır.

D) Yenidoğan Üzerine Etkiler
Antipsikotikler, Trisiklikler ve Benzodizepinler yağda çözünür, büyük oranda proteinlere bağlanır ve yenidoğanda yavaş atılır.

1. Karaciğer enzimleri tam gelişmediğinden,
2. Plasma protein konsantrasyonları düşük olduğundan (beyin üzerine etki edecek serbest ilaç miktarı daha fazla olur.)
3. Kan beyin bariyeri tam gelişmediğinden,
4. Olgunlaşmamış MSS bu ilaçlara daha duyarlı olabileceğinden; yenidoğanın psikotrop ilaçlara karşı hassasiyeti artmıştır.

E) Emzirme Dönemine Etkiler
Çoğu ilaçlarda olduğu gibi psikotrop ilaçlar da belli bir oranda anne sütüne geçer. İlacın anne sütündeki konsantrasyonu; çözünebilirliği, proteine bağlanması ve PH' sına bağlıdır.

İlaçlar arasında büyük değişkenlikler vardır ve günün farklı zamanlarındaki anne sütü örneklerinde ilaç konsantrasyonu farklı olabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi İlaç Komitesi 1994 yılında major ve minör trankilizanlar ve antidepresanlar "anne sütü alan yenidoğanlarda etkileri bilinmekle birlikte dikkatli olunması gereken ilaçlar" grubunda sınıflamıştır.

Psikotrop ya da mizaç düzenleyici ilaç kullanan annelerin emzirdiği bebeklerde toksik etkiler, sersemlik, ısı regülasyonunda bozulma gibi çeşitli tablolar bildirilmiştir.

Bu ilaçların olgunlaşmamış nörotransmitter sistemi üzerine etkileri ise bilinmemektedir.

ANTİPSİKOTİKLERİN TERATOJENİK ETKİLERİ:
Literatürde tek olgular yada küçük seriler halinde ilk trimesterde antipsikotik kullanımının konjenital anomali ile birlikteliğini bildirilmiştir. Daha geniş çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir.

Fransız Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Enstitüsünün 12764 doğumu içeren retrospektif çalışmasında kromozom anomalisi ile ilişkili olduğu düşünülmeyen konjenital malformasyon oranı kontrol gruplarında %1,6 bulunmuştur.

İlk trimesterde fenotiyazin alan 315 kadında malformasyon oranı ise %3,5 tır.

Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte; doz, birlikte kullanılan ilaçlar, annenin sağlığı ve yaşı gibi değişkenlerin dikkate alınıp alınmadığı net değildir.

Slone ve ark.ları ise (1977) 1309'u prenatal dönemde fenotiyazin-lere maruz kalanlardan oluşan 5282 gebe ve çocuklarını incelemiş-lerdir. Yazarlar kardiyovasküler malformasyonlara ait şüpheli bir bağlantı dışında, ilk trimesterde ilaca maruz kalma ile konjenital malformasyon insidansı açısından anlamlı ilişki saptamamışlardır. Bu grupta perinatal mortalite oranı, doğum tartısı ve 4.yaşta IQ normal bulundu.

19000 den fazla doğumun incelendiği Kaliforniya Çocuk Sağlığı ve Gelişim Projesinde başlangıçta gebelikte fenotiyazin kullanımı sonrası konjenital anomalilerde artış saptanmamıştı, ancak Edland ve Craig verileri tekrar analiz ettiğinde, ilaçlar 4 haftadan sonra verildiğinde en kritik dönem 6-10 haftalar olmak üzere konjenital anomalilerin artma eğiliminde olduğunu gösterdiler. Kontrol gubunun %3,2 oranına karşılık ilaca maruz kalan grupta konjenital malformasyon insidansı %5,4 olarak saptandı.

Günümüze dek yapılan çalışmalarda tiyoridazin, perfenazin, trifluoperazin, flufenazin yada haloperidol alan gebe kadınlarda fetal anomaliler yönünden anlamlı artış tespit edilmemiştir.

Dibenzoksepinler, tiyoksantenler yada difenilpiperidenlerin terotojenitesine ait kanıt bulunmamakla birlikte birlikte gebelikte güvenli olduğu ortaya konmamıştır.

Psikotik annelerin çocuklarının ilaça maruz kalmaktan bağımsız olarak fetal hasar riskinin daha yüksek olduğu yönünde de bazı kanıtlar vardır. Eldeki verilere dayanarak tek başına psikotik hastalığın kötü fetal gidiş riskini en çok arttıran etken olduğu söylenebilir. Düşük potensli fenotiyazinlere maruz kalmak kötü gidiş yönünden ek bir risk oluşturabilir (%0,4). Genel olarak haloperidol gibi daha yüksek potensli ilaçların daha güvenli olduğu söylenebilir. Ancak Klozopin, Olanzapin, Risperidon ve Ketiapin'e ait az veri mevcuttur.

Antipsikotiklerin Yenidoğan Üzerine Etkileri:
Son trimesterde antipsikotik kullanımının yenidoğanda bazen 6 aya kadar uzayabilen EPS' ye neden olduğu bildirilmiştir.

3. Trimesterde düzenli olarak nöroleptiğe maruz kalan bebeklerin bakımı; aşırı

hareketlilik, ağlama ve emme güçlüğü, hipertonisite, hiperrefleksi ve vazomotor instabilite görülebileceğinden özellikle daha da güç olabilir.

Antipsikotiklerin Emzirilen Yenidoğan Üzerine Üzerine Etkileri:
Anne sütüne geçen antipsikotik miktarı genellikle anne plasma konsantrasyonunun %30'undan daha azdir. Bunun bir istisnası haloperidol olabilir. Bir olgu çalışmasında yaklaşık %60 oranında süte geçtiği saptanmıştır. Klorpromazinle bazen sersemlik, klorpromazin ve tiyoridazin ile bazen galaktore dışında çeşitli geniş çalışmalarda yenidoğanda önemli yan etkiler bildirilmemiştir.

Bazı hayvan çalışmalarında ise emzirme döneminde haloperidol uygulanması sonucu yenidoğanda davranışsal anomaliler görülmüştür. Anneleri antipsikotik kullanırken emzirilen bebekler klinik olarak dikkatli izlenmelidir. Riskleri değerlendirmede bebekteki ilaç serum düzeyleri yararlı olabilir.

İnutero ilaca maruz çocuklarda uzun süreli etkiler:
Slone ve ark. anneleri gebelik esnasında fenotiyazin alan 4 yaş çocuklarını incelemiş ve IQ'larını kontrollerden farklı bulmamıştır.

Kris ise in utero 50-150 mgr. Klorpromazine maruz kalan küçük bir grup çocuğu izlemiş, sağlıklı ve normal davranışlar içinde olduklarını gözlemlemiştir.

Tablo 1: Antipsikotiklerin Gebelikte ve Laktasyondaki Etkileri:

İLAÇLAR	TERATOJENİTE	YENİDOĞANA ETKİSİ	EMZİRME
Fenotiyazinler (Özellikle Alifatikler)	* 6-10. haftallarda kullanıldığında kanjenital anomali görülme riskinde artış * Kardiyovasküler anomalilerde artış * İlk trimestrde dikkatli kullanılmalı	Antipsikotiklerin 3. trimestrde kullanımı bebekte ekstrapiramidal belirtilere neden olabilir. Aşırı ağlama, hareketlilik, hiperrefleksi, solunum sıkıntısı, vazomotor instabilite, erken öğrenme işlevlerinde yavaşlama, özellikle prematürelerde sarılık	Anne sütüne geçer. Sersemlik dışında ciddi yan etki bildirilmemiştir. Dikkatli kullanılmalıdır.
Butirefenonlar	Elimizde teretojeniteye ait kanıt yok		Hayvan çalışmalarında haloperidol toksisktir. Dikkatli kullanılmalıdır.
Klozapin, Olanzapin, Risperidon, Ketiapin	Bilinmemektedir	Bilinmemektedir	Bilinmemektedir

ANTİDEPRESANLAR ve TERATOJENİTE

Crombie ve ark. İngiltere ve Galler'de 10.000 gebeliği gözden geçirmiş. Kuenssberg ve Knos İskoçya'da 15.000 gebeliği incelemişlerdir. Idanpaan-Heikkila ve Seksen Finlandiya'daki 1964-72 yıllarına ait 2784 doğum defekti ve eşit sayıda eşleştirilmiş kontrol doğumu incelemiştir. Tüm bu çalışmalarda gebelikte TCA kullanımı ile ekstremite disgenezisi dahil fetal deformiteler arasında herhangi bir bağlantı saptanmamıştır.

Heinanen ve ark.ları aynı konuyu prospektif olarak incelemiştir, ancak sayılar genelleme yapmak için yetersizdir.

Avrupa Teratoloji Enformasyon Hizmetleri prospektif olarak değerlendir diği TCA ve nontrisiklik antidepresan kullanımı olan 689 gebelikte spontan düşük ve geç fetal/yenidoğan ölümlerini normal sınırlar içinde saptamışlardır. Annelerin 2 /3'si birden fazla ilaç kullanmaktaydı ve %95'i ilk trimesterde ilaç kullanmıştı. Malfarmasyon olmayan bebeklerin 31 'inde özellikle terme yakın kronik çoğul ilaç kullanımına ilişkin yenidoğan sorunları görüldü. Doğumun ilk birkaç haftası sonrası değerlendirildiklerinde bebeklerin %97'sinin morfolojik olarak normal olduğu ve belli malformasyon veya defek paternleri açısından artış olmadığı belirlendi.

İlk trimesterde fluoksetin kullanımı sonrası yapılan bir prospektif çalışmada herhangi bir teratojenite gösterilememiştir.

İnutero fluoksetine maruz kalanlarda yapılan diğer bir çalışmada major doğum defekti oranında artış saptanmazken erken doğum, düşük doğum artışı gibi minör anomaliler daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak bu randomize çalışmada depresyon etkileri gözönüne alınmamış ve fluoksetin alan kadınların kontrollerden daha yaşlı olduğu dikkat çekmiştir.

İnutero TCA'lar yada fluoksetine maruz kalan bebeklerde yapılan iyi planlanmış bir çalışmada okula başlama dönemine kadar izlenen çocuklarda kontrollere kıyasla teratojenik, doğum tartısı, Apgar Skoru, Lisan gelişimi, IQ yada sosyal gelişim yönünden herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Epidemiyolojik çalışmalara ait yeni bir meta-analizde ilk trimesterde Fluoksetine kullanımı ile insanlarda teratojen etkiler arasında bağlantı bulunamamıştır.

Bir diğer çalışmada ilk trimesterde paroksetine maruz kalan 65 bebekte herhangibir konjenital anomaliye raslanmamıştır.

Kulin ve ark. sertralin, (n=147), paroksetin (n=98), fluvoksamin (n=26) kullanımı ile teratojenitede herhangi bir artış saptamamışlardır.

Bupropion, trazodon, mirtazapin ve venlafaksin gibi antidepresanlara ait veriler yeterli değildir.

MAOI'lerinin teratojenik özellikleri olduğu söylenmiştir. Bu çalışmalarda sayılar az olmakla birlikte gebelikte diğer antidepresanları kullanmak akıllıca olacaktır.

Metilfenidat yada amfeteminler gibi stimulanların gebelikte kullanımlarına ait olgu bildirimleri bu ilaçların kötüye kullanımı söz konusu olan olgulardır. Bu ilaçlar yüksek dozlarda fetal büyüme geriliği, erken doğum, irritabilite, jerkiness, ağlama, halsizlik ve apneye yol açabilir. Bir çalışmada amfetaminin tıbbi kullanımı fetal damak ve dudak yarıklarıyla ilişkili bulunmuştur.

Gebelikte desipramin, imipramin ve nortriptilin kullanımı sonrası yenidoğanda çekilme belirtilerı, irritabilite ve konvülsiyonlar bildirilmiştir.

Kalp yetmezliği, taşikardi, barsak tıkanıklığı, solunum güçlüğü ve idrar retansiyonu ile doğan bebeklere ait olgu bildirimleri de vardır.

Hemen doğum öncesi bu ilaçlardan çok miktarlarda olan annelerin bebeklerinde toksisite bulguları olarak nefes darlığı, siyanoz, taşipne, irritabilite, epileptik nöbetler ve emme güçlüğü görülebilir.

İnutero fluoksetine maruz kalan bebeklerde özel bakım ünitelerine daha fazla başvuru olduğu kaydedilmiştir.

Antidepresanların Emzirilen Yenidoğan Üzerine Etkileri: Antidepresanların emzirilen bebeğe etkileri tartışmalıdır. Souner ve Orsulak süte geçen imipramin ve desimipramin düzeylerinin plazmadakine yakın olduğunu vurgulayarak bebeğin nörolojik yada davranışsal olgunlaşması üzerine etkisi olabileceği için antidepresan kullanılırken, kadınların emzirmemesini önermişlerdir.

Wisner ve ark. emzirme esnasında antidepresan kullanımı konusundaki literatürü gözden geçirmiş ve amitriptilin, nortriptilin, desimipramin, klomipramin ve sertraline'in bebeğe geçişinin önemsiz ölçüde olduğunu ve yan etki bildirilmediğini kaydetmişlerdir.

Antidepresanların Emzirilen Yenidoğan Üzerine Etkileri:
Anneleri emzirme esnasında doksepin yada fluoksetine ile tedavi gören bazı küçük bebeklerde yan etkiler bildirilmiştir. Ancak 10 haftadan daha büyük bebeklerde ilaç birikiminin olmadığı ve yan etki riskinin düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca Chambers ve ark.ları fluoksetin alan annelerin emzirdikleri bebeklerde (26 olgu) düşük kilo artışı bulmuşlardır. Stowe ve ark.ları ise (2000) bebeklerin serumunda düşük paroksetine düzeyleri ve bebekte herhangi bir gözlenebilir yan etki olmadığını bildirmişlerdir.

Güncel bilgiler emziren kadınlarda antidepresan kullanımı konusunda kesin bir önerme sunamamaktadır. Her olguda bireysel bazda risk/ yarar değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Anneleri emzirme esnasında antidepresan kullanan bebekler klinik olarak dikkatle izlenmeli ve ilaça maruz kalma süresinin uzadığı durumlarda, bebekte serum antidepresan düzeyleri ölçülmelidir. Amerika Pediatri Akademisi (1994) annenin antidepresan kullanımının emzirmeyi dışlaması gerektiğini düşünmemektedir. Ancak antidepresanları "anne sütü alan yenidoğanda etkileri bilinmemekle birlikte dikkatli olunması gereken ilaçlar" gubunda sınıflandırmaktadır.

Tablo 2: Antidepresanların Gebelikte ve Laktasyondaki Etkileri:

İLAÇLAR	TERATOJENİTE	YENİDOĞANA ETKİSİ	EMZİRME
Trisiklik ve Heterosiklikler	* Fetal deformite veya ektremite disgenezisi ile bağlantğ bulunmamıştır * İlk trimestrde dikkatli kullanılmalıdır * Oldukça güvenli gözükmektedirler * Halihazırda teretojeniteye ait kanıt yok	Bebekte yoksunluk belirtileri görülebilir Kalp yetmezliği, taşikardi, myoklonus,. epileptik nöbetler, solunum sıkıntısı, üriner retansiyon, siyanoz, ıritabilite, beslenme ve emme güçlüğü	Anne sütüne geçer. amitriptilin, nortriptilin, desipramin, klomipramine ile etki gösterilmiştir.
SSRI	* İlk trimestrde dikkatli kullanılmalıdır * Fluoksetin, paroksetin, sertralin, ve fluvoksamine ait veriler malformasyon göstermemektedir.	Fluoksetine maruz kalan bebeklerde kontrollerle kıyasla okul çağına dek farklılık gözlenmemiştir. Diğer ilaçlarla ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır.	Anne sütüne az miktarda geçer. Sınırlı veriler kapsamında sertralin, fluksetin, ve paroksetin ile ciddi etki bildirilmemiştir.
MAOI	Fenelzin hayvanlarda teratojeniktir. İlk trimestrde kaçınılmalıdır.	Etkileri bilinmemektedir.	Etkileri bilinmemektedir.

DUYGUDURUM DENGELEYİCİLERİNİN TERATOJENİK ETKİLERİ:
Weinstein (1980), lityuma maruz kalan 225 olguda %11 malformasyon oranı saptamıştır. Bu malformasyonlardan %8'i Ebstein anomalisi ya da diğer major kardiyovasküler malformasyonlardan idi. (Ebstein anomalisi 1/20.000 canlı doğumda görülür)

Diğer araştırmacılar da da lityuma maruz kalmanın kardiyovas-küler anomalilerle bağlantılı olduğunu bildirmiştir. Bu da sonuçta lityumun ilk trimestrda kullanımına kontrendikasyon getirmektedir.

Daha yakın geçmişte yapılan 2 çalışma ise lityumun Ebstein anomalisi ile bağlantısının daha önce bildirdiğinden çok daha zayıf olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmaların gözden geçirilmesi, ilk trimestr'de lityuma maruz kalma sonrası Ebstein anomalisi riskinin genel populasyonda olduğundan (%0,1) 10-20 kat daha sık olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle anstabil iki uçlu hastalığı olan yada yakın geçmişte şiddetli afektif hastalığı olan kadınlarda, lityumu sürdürmek ve gestasyonun 18.haftasında ultrasonla kardiyovasküler etkilerin araştırılması uygun olabilir. Lityumun 2.ve 3. Trimestrlerde kullanımı nadiren fetusta sectio gerektirebilecek büyük bir guatra neden olabilir yada kardiyak aritmilere neden olabilir.

Daha önceleri gebelikte emniyetli olduğu düşünülen karbamazepin günümüzde artık fetal kranyofasyal defektler, gelişme gecikmesi, tırnakta hipoplazi ve Spina bifida ile ilişkilendirilmektedir. Yeni veriler elde edilene dek, temkinli olunmalıdır.

Valproik asit ile ilk trimestrde tedavi edilen annelerin bebeklerinin %1-5'inde spina bifida saptanmıştır. Teratojenik potansiyel açısından valproik asidin riskleri, lityumdan bile daha fazladır ve gebelikte kullanımı muhtemelen kontrendikedir.

Kulakta rotasyon, kısa burun, nasal köprüde çökme, üst dudakta elongasyon, el parmak tırnağında hipoplazi gibi çeşitli diğer malformasyonlar da, in utero antikonvulsanlara maruz kalan bebeklerde tarif edilmiştir.

Duygudurum Dengeleyicilerinin Yenidoğan Üzerine Etkileri:
III.trimestr'de lityum alan annelerin yenidoğan bebeklerinin bazılarında, özellikle annedeki lityum düzeyleri terapötik düzeylerin üzerinde ise, yaşamı

tehdit eden lityum toksisitesi bildirilmiştir. Bebeklerde hipotoni, letarji, siyanoz, Apgar skorlarında düşme, hipotansiyon, kardiyak aritmiler, zayıf emme refleksi, yüzeysel solunum görülür. (bebeklerde lityumun yarı ömrü 96 saat olarak tahmin edimektedir.

Duygudurum Dengeleyicilerinin Emzirilen Bebeklerde Etkileri:
Süte geçen lityum, annenin serumundakinin yaklaşık %40-50 sidir ve bebeğin serumunda da yaklaşık sütteki miktardadır. Sütteki lityum yenidoğanda siyanotik epizodlar, letarji, hipotermi ve hipotoni ile ilişkili bulunmuştur. Lityumun yenidoğanda uzun süreli etkileri bilinmemektedir, bu nedenle lityum alan annelerin emzirmemeleri önerilir.

Emzirme döneminde lityum kullanımı Amerikan Pediatri Akademisi (1994) tarafından kontrendike olarak nitelendirilmiştir.

Valproik asit ve karbamazepin ise, Amerikan Pediatri Akademisi (1994) tarafından, emzirme ile bağdaşır nitelikte kabul edilmiştir ancak eldeki veriler çok sınırlıdır.

İnutero lityuma maruz kalan çocuklarda uzun süreli etkiler Schou (1976) inutero lityuma maruz kalanlarda ve maruz kalmayan kardeşlerinde 5 yaşında fiziksel ve mental anomaliler açısından anlamlı fark saptamamıştır. Ancak bu çalışma, net sonuç çıkartılabilmek yönünden, çok zayıf dizayn edilmiştir.

Tablo 3: Duygudurum Dengeleyicilerinin Gebelikte ve Laktasyondaki Etkileri:

İLAÇLAR	TERATOJENİTE	YENİDOĞAN ETKİSİ	EMZİRME
Lityum	Kardiyovasküler anomalilerde artış Gerekirse küçük bölünmüş dozlarda verilmelidir. Fetal USG yapılmalıdır.	3. trimestrde kullanımı hipotoni, letarji, siyanoz, emme güçlüğü, sığ solunum, düşük apgar skoru, aritmi ve hipotansiyona neden olabilir.	Anne sütüne geçer. Ciddi aşır toksik reaksiyonlara neden olur. Emzirme esnas•nda kontr endikedir.
Valproik Asit	Spina bifida bildirilmiş (%75)	Etkileri bilinmemektedir.	
Karbamazepin	Kraniofasiyal defektler ve spina bifida bildirilmiş.	Etkileri bilinmemektedir.	Emzirmeye ait veriler sınırlıdır. (Amerikan Pediatri Akademisi)

ANKSİYOLİTİKLER ve TERATOJENİTE:
Çalışmalar gözden geçirildiğinde ilk trimestrde benzodiazepin kullanımının, oral yarık olasılığını arttırdığı ortaya çıkmaktadır. Olgular heterojen olduğundan çeşitli benzodiazepinler çalışılmıştır ve anomaliler farklı benzodiazepinlerle

bildirilmiştir. Oral yarığa ait sorulara henüz cevap verilememiştir ve temkinli olunmalıdır.

İnsanda İnutero benzodiazepine maruz kalma ve davranışsal teretojenisiteye ait literatür sınırlıdır. Ancak bazı çalışmalar benzodiazepinlere maruz kalmanın gelişimde geçikmeye yol açabileceğini düşündürmektedir.

Anksiyolitikler ve Yenidoğan Üzerine Etkileri:
Yağda eriyen ve düşük molekül ağırlığı olan benzodiazepinler kolayca plasentayı geçebilir, özellikle gebeliğin geç evrelerinde bu ilaçların uzun yarı ömürleri, düzenli verildiğinde anne ve fetusta belirgin birikimle sonuçlanabilmektedir.

Gebelik boyunca kronik diazapam kullanımının tremor, hipertoni, hiperrefleksi dahil çekilme belirtilerına yol açtığı bildirilmiştir. Bu durum yenidoğanda 8 haftaya kadar sürebilir.

Bu irritabl bebeklerin bakımı güçtür. Mandrelli ve ark. (1975) doğum öncesi yüksek doz diazapam alan annelerin çocuklarında hipotoni, düşük apgar skorları, hipotermi, soğuğa bozulmuş cevap ve nörolojik depresyon bildirmiştir. Bu bebeklerde bazen görülen müsküler hipotoni “floppy bebek sendromu” olarak adlandırılmıştır.

Doğum esnasında enjektabl diazepam kullanımı, bilirubin ve koruyucu sodyum benzoat arasındaki yarışma nedeniyle, kernikterusla ilişkilendirilmiştir.

3.trimestrde uzun etkili benzodiazepinlerin kullanımından kaçınılmalıdır. Zira yenidoğanın solunumunu inhibe edebilir ve doğumdan hemen sonra cevap vermeyi engelliyebilir. Daha ötesi, olgunlaşmamış karaciğer, bu ilaçları metabolize etmekte zorlanır.

Daha yüksek diazepam dozlarında; doğumda apgar skorlarında düşüklük, apne nöbetleri, hipotoni ve zayıf emme görülebilir. Tüm sedatif ilaçlar,yeni doğanda emmede azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Doğum öncesi kronik barbitürat kullanımı, yenidoğanda çekilme belirtilerına sebep olabilir. Doğumdan 10-14 gün kadar sonra ortaya çıkabilen belirtiler; titreme, ağlama, irritabilite, hiperfaji ve tonus artışıdır.

Anksiyolitikler ve Emzirilen Bebekte Etkileri: Benzodiazepinler, letarji ve ısı

regülasyonunda bozulmaya yol açtığından,emzirilen yenidoğan için bir risk oluşturur. Fetal karacigeri ve barsağında metabolize edilmezler. 1-4.günden itibaren bebek glukronik asit ile konjuge edemez ve sarılık oluşur. Eğer anne ,uzunca bir dönem, benzodiyazepine gereksinim duyacaksa,birikim olasılığı ve süt yoluyla uzun süre maruz kalmanın etkileri konusunda verilerin eksikliği nedeniyle emzirmek kontendikedir.

Süt veren anneye terapötik dozlarda verildiğinde, fenobarbitalin bebek üzerinde az ya da gösterilebilecek hiçbir etkisi yok gibi gözükmektedir. Ancak uzun süreli etkileri bilinmemektedir.

ANTİPSİKOTİKLERİN EKSTRAPRAMİDAL YAN ETKİLERİNİ TEDAVİ ETMEKTE KULLANILAN AJANLAR ve TERATOJENİTE:

Antipsikotiklerin ekstrapramidal yan etkilerini tedavi etmek için kullanılan ajanların ilk trimestrda kullanımının spesifik teratojenisitesine ait az sayıda çalışma mevcuttur.

Bazı bildirilerde difenhidraminin, konjenital anomalilerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

İlk trimestrde amantadine maruz kalan bir bebekde kardiyovasküler malformasyon bildirilmiştir.

GEBELERDE PSİKOTROP İLAÇLARIN KLİNİK KULLANIM REHBERİ:

Gebelikte psikiyatrik bozuklukların tedavisinde amaç tam remisyondan ziyade, belirtilerın kontrolü olarak değiştirilebilir.

Bilişsel davranışsal terapi, interpersonel terapi, dinamik psikoterapi, aile terapisi, evlilik terapisi, ışık terapisi, EKT, çevresel destek ve bazen hastaneye yatış gibi nonfarmakolojik stratejiler, ilk trimestrde ilaç kullanımına tercih edilebilir.

Bu stratejilere rağmen, özellikle de kadının çok ağır deprese ya da psikotik oluşu nedeniyle kendisinin ve fetusun sağlığının tehlikede olduğu durumlarda,psikotrop ajanlar bazen gerekebilir.

Ağır derecede hasta bir kadın düzenli yemeyebilir, prenetal bakım için randevularına gitmeyebilir ve kendi ya da fetusa zarar vermesi yönünde emredici varsanılara cevap verebilir.

Amerikan Tıp Birliği (1983) gebe olan ya da doğurganlık dönemindeki kadınlara ilaç yazılırken hekimlere şu ilkeleri önermektedir.

Ilaça gereksiz maruz kalmaktan kaçınmalı ve en iyi risk/yarar oranı olan ilaçları seçmeli.
Hastalar, gebelikte ilaça maruz kalmanın riskleri konusunda uyarılmalı,
İlaç kullanımı gerektiğinde,endike olduğunda kontraseptif önlemler alma gereksinimi konusunda hastalara tavsiyede bulunulmalı,
Doğum defektlerini saptamalı ve bildirmeli.
Genel olarak, gebelikte psikotrop ilaçlar sadece psikiyatrik hastalığın proflaksisi ya da tedavisi için kesin endike olduklarında kulanılmalıdırlar.
Bu durumda da en düşük etkin dozda, gerekli en kısa süreyle kullanılmalıdır.
Bireysel bir risk/yarar değerlendirilmesi yapılmalıdır.
Gebelikte değişen farmakokinetik ve metabolizma nedeniyle, gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek dozlar gerekebilir.
Genellikle günde tek doza kıyasla bölünmüş dozların fetusa daha az etkisi olduğuna inanılmaktadır.

Gebe olmayan kadınlarda emniyeti ve yan etkileri ortaya konmadan yeni ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

Gebelikte Antipsikotik Kullanım Rehberi:
Gebelik esnasında bir antipsikotiğin diğerine üstünlüğünü/seçimini az veri desteklemektedir.

Yüksek potenslı antipsikotikler önerilmektedir. Çünkü daha az otonomik, antikolinerjik, hipotansif, selektif ve kardiyovasküler yan etkilere neden olmaktadır. Gebelikte ve emzirmede haloperidolu en düşük etkin bölünmüş dozda kullanmalı ve mümkünse ilk trimestrde kullanımdan kaçınmalıyız.

Gebelikte Antidepresan Kullanım Rehberi:
Antidepresanların gebelikte doz cevap eğrileri ve terapötik etkinlikleri ortaya konmadığından, bu ilaçlardan hangisinin kullanımda seçileceği, başlıca yan etkileri ve emniyete dayanmaktadır.

Gebelikte ve laktasyonda nortriptilin, desipramin ya da fluoksetin tercih edilmeli. Zira hipotansiyon dahil yan etkiler daha azdır, güvenli olduklarına dair ve serum düzeyleri ile terapötik etki arasındaki korelasyon ait daha fazla yayınlanmış kanıt mevcuttur.

TCA ve fluoxetin konusunda maruz kalan bebeklere ait en güçlü yayınlanmış uzun süreli nörodavranışsal veriler mevcuttur.

Etkin,en düşük doz uygulanmalı ve mümkünse ilk trimestrde kaçınılmalıdır. Maprotilinden, annede epileptik nöbetler bildirildiğinden kaçınılmalıdır. MAOI 'lerinden ise teratojenik olabileceklerinden kaçınılmalıdır. Yeni SSRI'lar yada reversibl MAOI'lar gebelikte kullanımını değerlendiren veriler ise henüz yetersizdir.

Gebelikte Duygudurum Dengeleyicileri Kullanım Rehberi:
Kesin endikasyonunda verilmelidir.Hastalar fetusa olası terotojenik ve toksik etkiler konusunda uyarılmalıdır.Bu grup hastalar koruyucu mahiyette etkin kontrasepsiyon önerilmelidir.Beklenmeyen gebelik durumlarında (ağır yada unstabil bipolar hastalık dışında) ilk trimestrde ilaç yavaşca kesilmelidir.Fetal kardiyovasküler malformasyonları tespit etmek amaçıyla ultrason muayenesine sevk düşünülmelidir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, gebelikte lityum kesildiğinde, bipolar bozukluğun rekurrens riskinin, postpartum dönemde hızla arttığını göstermiştir. Rekurrens riski, hızlı kesilme durumunda yavaş kesilmesine kıyasla, daha yüksektir. Gebelikte ve laktasyonda lityum unstabil yada ağır bipolar bozukluğu olanlarda kullanılmalıdır. Toksisite riskini azaltmak amaciyle, doğumun beklendiği tarihten bir hafta önce doz %30 oranında düşürülmelidir.

Yeni çalışmalar lityumun önceden düşünüldüğünden daha az terotojenik olabileceğini düşündürmektedir.

Lityum kullanan hastalar yakından izlenmeli ve 18. gestesyonel haftada kardiyovasküler malformasyonlar yönünden ultrason yapılmalıdır.

Gebelikte lityum kullanıldığında,sodyum eksilten diüretikler ve düşük tuz içeren diyetten kaçınılmalıdır.

Ayrıca serum lityum düzeyleri yakından izlenmeli (erken gebelikte en az ayda bir; ve sona doğru her hafta), gebeliğin bulantı ve kusmasını lityum toksisitesinden ayırt etmek için dikkatli olunmalı, serum lityum düzeyleri en düşük etkin dozda tutulmalı ve lityum her biri 300mg.'ı aşmayacak üç ya da beş eşit dozda verilmelidir.

Lityum düzeyleri doğum sonrası da dikkatli izlenmelidir. Çünkü fizyolojik sıvı shiftleri olduğundan toksisite riski vardır.

Karbamazepin ve valproatı lityuma dirençli unstabil bipolar bozukluğu olan olgularda kullanmak gerekir. Nöral tüp defekti riskinidüşürmek amacıyle,4mg/gün gibi dozlarda folat ile birlikte verilebilir.

Gestasyonel 10-19 .haftalarda, nöral tüp defektini ve diğer konjenital anomalileri dışlamak için, ultrason yapılmalıdır.

Gebelikte Anksiyolitik Kullanım Rehberi:
Gebelik ve laktasyonda anksiyete veya uykusuzlukla başetmek için başlıca strateji, nonfarmakolojik müdahaleler olmalıdır. Bu müdahaleler relaksasyon, bilişsel davranışsal terapi, psikoterapi ve çevresel değişiklik ve desteği içerir.

Gebelik yada laktasyonda hiçbir anksiyolitik tümüyle güvenli sayılamaz. Ancak koşullar gerektirirse (panik bozuklukta olduğu gibi), Lorazepam makul bir seçim olabilir. Çünki aktif metabolitleri ve glukuronid metabolizması yoktur, yüksek potenslidir ve iyi emilir.

İlaç en düşük etkin dozda, mümkün olan en kısa süreyle verilmelidir ve mümkünse ilk trimestr ve doğuma yakın kaçınılmalıdır. Gebeliğin son dönemlerinde uyku bozukluğu ve anksiyetenin sık olduğu akılda tutulmalıdır, ancak risk/yarar değerlendirilmeleri (şiddetli anksiyete ve panik bozukluk tedavisi dışında) nadiren bu dönemde anksiyolitik ya da hipnotiklerin kullanımını gerektirir.

3. YAŞLI HASTALAR:

Yaşlı hastalar tedavide iki önemli şey göz önünde tutmalıdır. 1-Yan etkiler (özellikle kardiyak) ve 2- ilaçların yavaş metabolize edildikleri gerçeği. Yaşlılarda mide asiditesi düştüğünden , ince bağırsakların villus yüzeyi azaldığından ve gastrik motilite yavaşladığından , absorbsiyon yavaş ve tam olur. Ayrıca vücut total suyu azalır., vücut yağı artar, albümin azalır, gamma globulin artar, bu nedenlerle yağda eriyen ilaçlar suda eriyenlerden yaşlılarda daha iyi dağılırken, albümine bağlı ilaç yüzdesi düşer, serbest ilaç miktarı artar. Yaşlılarda hipnotik ve renal metabolizma düşer dolayısıyla ilaçların ve metabolitleinin vücuttan atılımı gecikir. Bütün bunlardan dolayı yaşlılara küçük dozlarda, kısa yarıömürlü ilaçlar ve sık takiple verilmelidir.

4. ANTİPSİKOTİKLERİN KLİNİK UYGULAMA İLKELERİ:

Sunulan bilgilerin ışığında, klinisyenlerin yeni nesil ilaç kullanılmasında bu ilaçların EPS ve TD profili yanında, kilo almaya ve metabolik bozukluk yapma

etkilerini de gözönünde tutması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Hekimlerin antipsikotiklerin aranılan ve istenilen etkileri ve yan etkileri açılarından birbirlerinden ayrılıklarını iyi bilmeleri, olumsuz etkilerin önlenmesinde son derecede önemlidir. Bu yan etkilerin ve olasılıkların hastalarla ve ailelerle, olduğu gibi paylaşılması, ileride gelişecek sorunların önlenmesine yardımcı olur. İlacların kullanılması ve de kullanılmamasının olumlu ve olumsuz yönlerinin gerçek bilgilerimizin ışığında hastaların ve ailelerinin anlayacağı dilde açıklanması ve gerekirse yazılı olarak verilmesi bilgi artışında ve sorumluluk paylaşılmasında çok yararlı olabilir.

Hastanın risk profilinin her alanda saptanması ve bu profile en uygun düşecek ilaçla bu profilin uygunluğunun aranması gerekir. Hastada kardivasküler riskin yüksek olduğu durumlarda QT yi uzatan ilaçlar (tiyoridazin, pimozid, ziprasidon v.b. gibi) ve bu ilaçlarla etkileşen ilaçların kullanılmaması gerekir. Daha önce EPS ve TD gelişimi olan hastalarda risperidondan uzak durulması, diyabet riski olan hastalarda olanzapin ve klozapinden uzak durulması gerekebilir (Tablo 10-15).

Tedaviye başlanmazdan önce, varolan risk faktörlerinin yüksek olduğunda hekimin metabolik etkilerin önemli olacağı hastalarda bu etkileri yaratma riskinin düşük olacağı ilaçlar seçmesi daha uygun olur.

Kilo ve glisemik kontrolde ilaç-ilaç etkileşimlerinin önemi de gözönünde bulundurulmalı ve bu özelliklerin birebir üzerine binişebileceği ilaçların birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır. Valproik asid ve klozapinin birlikte kullanılması kilo alma ve diyabet tehlikesini çok yükseltebilir. Şizofreni tedavisinde ya da antipsikotiklerin kullanildiği diğer alanlarda kilo almanın ya da metabolik bozuklukların önlenmesi, hastaların yasamında cok önemli başarının gösterilmesine ya da ciddi tıbbi sorunların bu hastaların diğer psikiyatrik sorunlarına eklenmesine yol açabilir (Tablo-10).

Kilo, kan basıncı artışı, kolesterol yükselmesinin önlenmesinde yeme kontrolu ve hareketlilik artışı önemlidir. Hastaların ve yakınlarının bu ilaçların yan etkilerini bilmeleri ve hastaların hareketlerini artırıp sağlıklı ve düzenli yeme özelliklerini kazanmaları ve sürdürmeleri, kendilerinin, ailelerinin ve hekimlerin kilo öiçümleri son derecede onemlidir. Şizofreni k hastaların bir kısmı hekim ya da diğer sağlik personelinin öğütlerini dinlemeye çok yatkinlik gösterebilirler. Bir çok şizofreni k hastanın kilo kontrolü için hemşirelerin hazırladığı yürüme ve onların durumuna uygun spor etkinliklerine katıldıkları

görülmüştür. Servislere kontrolsuz giren yiyeceklerin, hastaların ne yediklerine özen gösterilmemesinin zararı fazladır. Davranış tedavisinde olan hastalarda yiyeceğin ödül olarak kullanılması zararlı olmaktadır. Özellikle zeka geriliği ve yaygın gelişimsel bozukluğu olan hastalarda yiyecek ile ödüllendirilmeye dayalı davranış programlarından uzaklaşılıp, hastaların sevdiği aktivite ve oyunlara, yüzme gibi sporlara yönelik ödüllendirme programları yararlı olabilir.

Zaten yüksek kilolu olan hastalarda kilo artışı riskinin düşük olduğu antipsikotiklerin seçimi önemlidir. Antipsikotik alan hastalarda belirli aralıklarla, belki de birkaç ayda bir metabolik testlerin gözden geçirilmesi, kan şekeri ve şeker metabolizmasının, trigliseridlerin ve kolesterol düzeyinin gözden geçirilmesi önerilir. Şizofreni k hastalarda değisik bedensel hastalıkların olma riski genel toplumdan çok daha fazladır, ancak, kilo artışı ve artmış metabolik ve kardiyak risk hastaların yaşam beklentisini ve yaşamlarının kalitesini azaltabilmektedir.

Yan etkileri daha az ilaçlar gelişinceye kadar, genel hekimlerin, psikiyatristlerin ve diğer uzmanların yan etkilerden hastaları koruma açısında yapabilecekleri katkılar psikiyatrik hastanın yaşamını arttırmakta, genel sağlığının koruyarak ya da düzelterek yaşamdan olumlu payını almasında yardımcı olacaktır.

Kaynaklar:

1. S.Ebrinç, M.Çetin, Ö.ÖnerÖzel gruplarda bipolar bozukluk tedavisinde atipik antipsikotikler Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:236-250
2. Thomas P, Severus WE. Managing bipolar disorder during pregnancy and lactation: is there a safe and effective option? European Psychiatry 2003;18:3-8
3. Grof P, Robbins W, Alda M, Berghöfer A, Vojtechovsky M, Nilsson A, Robertson C. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. J Affect Disord 2000;61:31-39
4. Terp IM, Mortensen PB. Post-partum psychoses. Clinical diagnoses and relative risk of admission after parturition. Br J Psychiatry 1998;172:521-526
5. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R, Keck PE Jr. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. J Clin Psychiatry. 2002;63:284-287
6. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, Manber R, Viguera A, Suppes T, Altshuler L. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. Am I Psychiatry 2004; 161: 608-620
7. Altshuler L, Richards M, Yonkers K. Treating bipolar disorder during pregnancy. Current Psychiatry.Online 2003; 2(7)
8. Oren DA, Wisner KL, Spinelli M, Epperson CN, Peindl KS, Terman JS, Terman M.An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. Am J Psychiatry 2002;159:666-669

9. Physicians' "Desk Reference. Montvale NJ. Medical Economics Co. 2003
10. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. Can J Psychiatry 2002;47:426-436
11. Levinson AJ, McKenna K, Einarson A, Koren G, Zipursky RB. Pregnancy outcome in women receiving atypical antipsychotic drugs: A prospective, multicentre, controlled study. Schizophrenia Res 2003; 60;1 (Suppl. 1);361
12. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. J Clin Psychiatry. 2002;63 Suppl 4:42-55
13. Andreasen KR, Andersen ML, Schantz AL. Obesity and pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:1022-1029
14. Castro LC, Avina RL. Maternal obesity and pregnancy outcomes.Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:601-606
15. Barnas C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WW. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. Am J Psychiatry 1994;151:945
16. Waldman MD, Safferman AZ. Pregnancy and clozapine. Am J Psychiatry 1993;150:168-169
17. Dickson RA, Hogg L. Pregnancy of a patient treated with clozapine. Psychiatr Serv 1998;49:1081-1083
18. DiMichele V, Ramenghi LA, Sabatino G. Clozapine and lorazepam administration in pregnancy. Eur Psychiatry 1996;11:214
19. Stoner SC, Sommi RW Jr, Marken PA, Anya I, Vaughn J. Clozapine use in two full-term pregnancies. J Clin Psychiatry 1997; 58:364-365
20. Tenyi T, Trixler M, Vereczkey G, Dorka A. Use of clozapine during pregnancy. Orv Hetil 1994;135:1967-1969
21. Dev V, Krupp P: The side effects and safety of clozapine. Rev Contemporary Pharmacotherapy 1995; 6:197-208
22. Registry of Clozaril® babies. East Hanover (NJ): Novartis Corp; 2002
23. Gati A, Trixler M, Tenyi T. Pregnancy and atypical antipsychotics. Schizophrenia Research 2003; 60;1(Suppl 1)
24. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:399-403
25. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, Hilligoss N. Antipsychotics during pregnancy. Am J Psychiatry 2000; 157:1342
26. Kirchheiner J, Berghofer A, Bolk-Weischedel D. Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. Pharmacopsychiatry 2000; 33:78-80
27. Nagy A, Tenyi T, Lenard K, Herold R, Wilhelm F, Trixler M. Olanzapine and pregnancy. Orv Hetil 2001;142:137-138
28. Dickson R: Olanzapine and pregnancy. Can J Psychiatry 1998; 43:196-197
29. Physicians' "Desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics Co. 2001
30. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. Use of polypharmacotherapy in pregnancy: a prospective outcome in a case. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004; 28:603-605
31. Ratnayake T, Libretto SE. No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. J Clin Psychiatry 2002;63:76-77
32. Polster DS, Wisner KL. CT-induced premature labor: a case report. J Clin Psychiatry 1999;60:53-54

Bölüm 54

ŞİZOFRENİDE RUHSAL VE TOPLUMSAL TEDAVİ GİRİŞİMLERİ

Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Şizofreninin ilaçla tedavisindeki devrimsel gelişmeyi takiben hastaların kapalı tutuldukları kurumlardan çıkarılması ve toplum temelli bakım alanlarına gereksinim duyulması ile birlikte şizofreni hastalarına yönelik ruhsal ve toplumsal tedavi girişimleri hızla gelişmeye başlamıştır. Bu tedavi girişimlerinde temel amaç, hastaların kişiler arası ilişkilerini geliştirerek toplumsal rol işlevselliğini artırmak, toplum içerisinde ve bağımsız yaşayabilme becerilerini geliştirmek, hastalığın belirtilerini ve eşlik eden ikincil sorunları azaltmak ve hastalık üzerinde denetim gücünü kazanmalarını sağlamaktır (1). Şizofreni tedavisinde uygulanan çeşitli ruhsal ve toplumsal tedavi girişimlerinin kısa süreli uygulandıklarında gerek işlevsellik alanlarında gerekse belirtiler (alevlenme, yineleme ve yeniden hastane yatışlarının önlenmesi) üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, olumlu etkinin sürmesi için tedavi programlarının uzun süreli olması gerektiği üzerinde durulmaktadır (2,3,4). Hastalığın yaşam boyu süren etkisi ve sürekli ilaç tedavisi gereksinimi kendisini aynen ruhsal ve toplumsal tedavi alanında da göstermektedir. Şizofreni tedavisinde ruhsal tedavilerin toplumsal girişimlerle de desteklenmesi gerekmektedir. Kliniklerle bağlantılı tedavi programları toplumsal örgütlenmelerle bütünleştirilmedikçe ve pekiştirilmedikçe etkinliği yetersiz kalmaktadır.

Şizofreni tedavisinde değişik zaman, ortam, klinik, anlayış ve olanaklar çerçevesinde kullanım alanı bulan çeşitli ruhsal ve toplumsal tedavi girişimleri vardır. Bunlar başlıca bireysel tedavi, destekleyici tedavi, ruhsal eğitim, grup tedavisi, toplumsal beceri eğitimi, bilişsel rehabilitasyon, birleşik ruhsal tedavi, bilişsel ve davranışçı tedavi, aile tedavisi, olgu yönetimi ve mesleki rehabilitasyondur. Bu tedavi yöntemlerini değişik derece ve yoğunluklarda kullanan rehabilitasyon programları ve bakımevi programları da gerçekleştirilebilir. Burada bu girişimler hakkında kısaca bilgi verilecektir.

Bireysel tedavi

Teknik olarak bireysel tedavi psikodinamik yönelimli olabileceği gibi destekleyici, kişilerarası ilişkilere odaklanan, bilişsel davranışçı yöntemleri kullanan ya da beceri geliştirmeye odaklanan biçimlerde de uygulanabilir. Genel olarak psikodinamik yönelimli bireysel tedavinin şizofreni tedavisine

önemli bir katkısının olmadığı vurgulanmaktadır (4). Ancak işlevselliği iyi olup haftada 2-3 kez görüşülen ve uzun erimli tedaviyi sürdürebilen hastalarda ego işlevlerinde iyileşme sağladığı ve kişiliğin psikotik olmayan yanlarının gelişiminde katkısı olduğu bilinmektedir (5). Hastaların ego işlevselliğinin güçlendirilmesi, benlik saygılarının artırılması ve belirtiler dışında kişilik sorunlarının çözümlenmesi açısından dinamik yönelimli bireysel psikoterapiden yararlanılabilir.

Bireysel tedavide ilk aşama hasta ile işbirliğinin kurulmasıdır. Kuşkuculuk, çağrışım sorunları, kayıtsızlık ve ikirciklilik gibi durumlar ilişki kurulmasını zorlaştırabilir. Klasik analitik stratejiler şizofrenide hasta tarafından yanlış yorumlanabilir, bu nedenle ilişkiyi başlatmak için terapistlerin daha doğrudan, uyumlu ve aktif rol almaları gerekebilir. Terapist nötr kalmayıp zaman zaman kendinden örneklerle sürece katılabilmelidir. Yaratıcılık ve sabır tedavi sürecinde önemli öğelerdir. Hastanın olumsuz deneyimleri ve duyguları paylaşılır, kayıp, üzüntü, kızgınlık ve mutsuzluk gibi duyguları anlaması ve bunların kendisi ya da başkaları için zarar verici olmayacağını bilmesi sağlanır. Hastanın günlük yaşamı ayrıntılarıyla değerlendirilerek ilişkilerdeki zorluklar, engellenmeler ve kendine özgü tepkiler anlaşılır. Günlük sorunlar karşısında daha toleranslı olması, daha uygun iletişim kurması ve uyumsuz davranışlarını değiştimesi için yol gösterici olunur. Hastanın durumuna, hastalığına, belirtilerine ve yaşamsal sorunlarının kaynağına içgörü geliştirmesi sağlanmaya çalışılır. Geçmişteki yaşam deneyimleriyle şimdiki sorunlar arasında bağlantılar kurulur. Psikotik belirtiler yaşanan sorunlar karşısında duygusal tepkilerin bir ifadesi olarak değerlendirilir. Yansıtmalı özdeşim savunma düzeneği değerlendirilir, aktarım ve karşı-aktarım sorunları çalışılır. Savunmalar, tedaviye direnç, saldırganlık dürtüleri, bağımlılık konusu ve belirtilerle stres etkenleri arasındaki ilişkiye yönelik yorumlar yapılabilir. Çözümlemelerin tamamlanmasıyla ve hastanın kişiliğinin gelişimiyle birlikte tedavinin sonuna doğru hasta ayrılığa hazırlanır. Süreç uzun sürebilir ya da sonlanmayabilir.

Bireysel tedavi şizofreninin çok etkenli karmaşık nedenlerle ortaya çıkan, süreğen, alevlenme ve yinelemelerle giden doğası ve bireysel, ailesel ve çevresel donanımlardaki farklılıklar gereği son yıllarda diğer tedavi yöntemlerini de kullanarak bireyselleştirilmiş (flexible psychotherapy) ya da kişiselleştirilmiş (personal therapy) tedavi şeklinde de uygulama olanağı bulmaktadır (5).

Destekleyici tedavi

Şizofrenide destekleyici tedavi ilaç tedavisini tamamlayıcı olarak çoğu klinisyen tarafından günlük pratikte kısmen uygulanan bir tedavi yöntemidir.

Şizofreniyi de diğer tıbbi hastalıklar sınıfında değerlendiren ve onlardaki gibi bir hekim hasta ilişkisi öneren modeldir. Hastanın kişiliğini değiştirme yerine klinik anlamda iyileşmesi ve işlevselliğinin artırılması hedeflenir (5). Bireysel, grup olarak ve aileye uygulanan şekillerde olabilir. Hastanın iyilik halini sağlamak ve sürdürmek için aileyi ve diğer destek sistemlerini tedavinin bileşeni olarak değerlendirir. Hastanın ve ailenin hastalığın olumsuz etkileri karşısında daha güçlü olmalarını sağlamak için şunlar amaçlanır: 1) hasta ile olumlu bir tedavi işbirliği kurmak, 2) gerçeklik üzerine odaklanarak günlük yaşam sorunlarının çözümünde pratik önerilerde bulunmak, 3) terapistin kendi bilgi ve deneyimlerini kullanarak hastalar için faal ve yönlendirici bir şekilde rol modeli olmak ve 4) antipsikotik ilaç kullanımı ve diğer tedaviler konusunda hastayı ve aileyi eğitmek ve cesaretlendirmek (6). Seansların süresi ve sayısı gereksinime göre düzenlenebilir.

Ruhsal eğitim

Şizofreninin etyolojisi, kliniği, tedavisi, gidişi ve sonlanımı hakkında hastalara ve ailelere güncel bilgi ve deneyimlerin aktarıldığı bir eğitim programıdır. Hastalığın daha iyi anlaşılmasını ve tedavide sürekliliğin sağlanmasını amaçlar. Alevlenme ve yinelemeler hakkında bilgi verir. Kriz anlarında izlenmesi gereken yolları öğreterek krizin hasta ve aile için daha sorunsuz atlatılmasına yardımcı olur. Bireysel ya da gruplar halinde uygulanabilir. Ruhsal eğitim şizofrenide ilaç tedavisinin ayrılmaz bir bileşeni olmak durumundadır.

Grup tedavisi

Psikodinamik, destekleyici, ruhsal eğitim, kişilerarası ilişkiler ve davranışçı öğrenme kuramlarını temel alan ilkeleri grup ortamında uygulayan bir tedavi yöntemidir. Yatan hastalara, ayaktan izlenen hastalara, ailelere açık ve kapalı gruplar şeklinde uygulanabilir. Gruba alınacak üye sayısı uygulanan tedavi yönteminin içeriğine göre değişir. İdeal olarak 4-8 kişilik grupların terapist (eğitici ya da lider) ve koterapist (yardımcı eğitici ya da yardımcı lider) yönetiminde sürdürülmesi uygundur. Ancak destek seansları olarak sürdürülen ve eğitime dayalı gruplarda üye sayısı 20-30'a kadar çıkabilir.

Kişilerarası ilişkilerdeki tutukluk, psikotik belirtilerin doğası, duyguları paylaşmayan ve uzak duran tutumları şizofreni hastalarının grup tedavilerinden yararlanmayacağı izlenimi verebilir. Ancak grup ortamına girmeyi kabul eden hastalar için grup tedavileri akran desteği, arkadaş destekli eğitim ve gerçeği değerlendirme testi ortamı sağlamaktadır. Yılların getirdiği kronik hastalık sorunlarının paylaşılması ve çözümlenmesi olanağı da sağlar. Hastaların benzer sorunları yaşamış olmaları onların kaynaşmalarını kolaylaştırır ve ortak çözüm

üretmelerinde yardımcı olur. Sağlıklı ilişkileri devam ettirmek için gerekli becerilerin kazanılmasına yardım eder. Gruptaki etkileşimlerle yalnızca duygusal ilişkilerin gelişmesi değil aynı zamanda toplumsal ilişki becerileri de kazanılır. Grup tedavileri hastaların toplumsal anksiyetelerinin azalması, iletişim becerilerinin artması, temel toplumsal becerilerin kazanılması ve yaratıcı etkinliklerinin artması üzerine olumlu etkide bulunmaktadır. Grup ortamı bazı hastalar için yegane toplumsallaşma ortamı olabilir. Şizofreni hastaları için grup girişimleri aktif ve cesaretlendirici terapistlerin liderliğinde daha etkin bulunmaktadır. Aynı zamanda üyelerin daha organize olması, grubun yapılandırılmış, gerçeğe odaklı, sorunların şimdi-burada çözülmesi ve destekleyici özellikte olması da tedavinin etkinliğini artırmaktadır (7,8,9).

Toplumsal beceri eğitimi (Social Skills Training)

Toplumsal ve mesleki işlevsellikleri fazlaca bozulmuş ve yeti yitimi olan şizofreni hastalarının bireysel ve bağımsız yaşama becerilerini artırmaya yönelik olarak geliştirilmiş olan beceri eğitimi yaklaşımları karmaşık ilişki becerilerini küçük parçalara bölerek hedef davranış haline dönüştürüp basitten karmaşığa doğru aşama aşama beceri kazandırmayı amaçlar (10,11). Bunun için modelleme (taklit), davranış alıştırmaları yapma (rol oynama), pozitif ve düzeltici geri bildirimde bulunma (pekiştirme), destekleme (coaching, prompting), tekrar etme (overlearning), kendini yönlendirme (self-instruction), genelleme (ev ödevleri), kendini izleme ve değerlendirme, ödül ekonomisi (token economy) gibi davranışçı tedavi tekniklerini kullanır. Asıl amaç tedavi ortamında kazanılmış olan becerinin pekiştirilmesini, kalıcılaşmasını ve genelleştirilerek toplum içinde uygulanmasını sağlamaktır. Şizofrenili bireylere göz teması kurma gibi basit davranışlardan girişkenlik ve düzgün iletişim kurma gibi karmaşık davranışlara kadar çeşitli toplumsal beceriler kazandırılabilmektedir. Daha çok hastaların toplumsal işlevselliklerini ve yaşam niteliklerini artırmaya yöneliktir, belirtiler, alevlenme ve yinelemeler üzerinde anlamlı ve kalıcı etkisi gösterilememiştir.

Temel toplumsal beceri modelinde hastaların işlevsel olmayan karmaşık toplumsal davranışları küçük elemanlara bölünerek her bir davranış birimi rol oynama, video gösterimi ve geri bildirim çalışmalarıyla düzeltilir, pekiştirilir ve daha sonra da bütünleştirilerek hastanın işlevsel olan karmaşık davranışları gerçekleştirmesi sağlanır. Örneğin, uygun göz teması kurma, konuşmayı başlatma, soru sorma, konuşmayı sürdürme, ses tonunu ayarlama, kişilerarası mesafeyi ayarlama, enerjik görünme, uygun el-kol hareketleri yapma, mimikleri ayarlama gibi küçük davranışsal çalışmalar hastaların iletişim becerilerinin geliştirilmesinde önemli basamaklardır. Daha karmaşık davranışları sorunsuzca

ortaya koyabilmeleri için basit davranış kalıplarının otomatikleşmesi sağlanmalıdır. Alıştırmalar ve ev ödevleriyle pekiştirmeler yapılır.

Temel toplumsal beceri eğitimi modeli ruhsal eğitim ve sorun çözme programlarıyla birleştirilerek güçlendirilmiştir. Los Angeles'ta Kaliforniya Üniversitesi'nde Liberman ve ekibi tarafından geliştirilmiş olan bu program (UCLA Social and Independent Skills Modules) yapılandırılmış bir eğitim programıdır. Halen yeni modüller geliştiriliyor olmakla beraber şimdiki modüller şunlardır: 1) İlaç tedavisi (medication management), 2) belirtilerle başa çıkma (symptom management), 3) temel konuşma becerileri (basic conversation skills), 4) topluma girme (community re-entry), 5) günlük yaşam faaliyetleri (recreation for leisure), 6) madde kötü kullanımıyla başa çıkma (substance abuse management), 7) iş yerinde temel beceriler (workplace fundamentals skills) ve 8) arkadaşlık ve yakınlık kurma (friendship and intimacy). Programın eğiticiler için uygulama kitabı, hastalar için çalışma kitabı ve örnek davranışları içeren video kasetleri vardır (12). Modüler eğitim halinde uygulanan bu program toplumsal işlevsellikte artma yanı sıra kısa süreli de olsa belirtiler, alevlenme ve yinelemeler üzerinde olumlu etkide bulunabilmektedir. Bu etkinin sürmesi için programın bir yıldan uzun sürdürülmesi ve destek seanslarıyla devam ettirilmesi önerilmektedir (13). Burada önemli olan öğrenilmiş becerilerin uzun süreler sonra bile gerçek ortamlarda uygulanmasının sağlanması ve hastaların hastalıklarıyla ve sonuçlarıyla kendi başlarına başa çıkmada başarılı olmalarıdır. Bunu sağlamak için çok uzun süreli destek seansları planlanabilir.

Bilişsel rehabilitasyon

Şizofrenide toplumsal ve mesleki işlevsellikteki bozulmada bilişsel kusurlar ya da yıkım pozitif ve negatif belirtilere göre daha fazla sorumlu tutulmaktadır (14,15). Bilişsel kusurlar kronik şizofreni hastalarının rehabilitasyondan faydalanmalarında da önemli bir engeldir. Bu nedenle bilişsel onarım ya da rehabilitasyon çalışmalarının şizofreni tedavisinde önemli bir katkısı olacağı beklenir. Bilişsel rehabilitasyon temel bilgi işleme becerilerini geliştirmeyi amaçlar. Düzenli bilişsel egzersizlerle bellek, dikkat, planlama ve kavramsal yetilerin onarımı ya da bu alanlardaki kusurların telafisine yönelik taktiklerin geliştirilmesi sağlanır (16,17). Bilgisayar destekli ortamlarda bireysel olarak ya da grup ortamlarında uygulanabilir. Sorun çözme becerilerinin geliştrilmesi önemli bir bilişsel rehabilitasyon çalışmasıdır. Birçok tedavi ortamında kullanılan bu çalışmada basamaklı sorun çözme yöntemi kullanılır. 1) Sorunu tanımlamak, 2) tüm olası çözüm seçeneklerini sıralamak, 3) seçenekleri avantaj ve dezavantajları açısından değerlendirmek, 4) en uygun çözüm seçeneğini

seçmek, 5) çözümü uygulamak için kaynak var mı, araştırmak, 6) seçilen çözüm yolunu denemek için zaman belirlemek ve bunu uygulamak, 7) sonuçları değerlendirmek. Sorunu anlamak, durup düşünmek, hızla sonucu kestirilemeyen çözümleri denemekten kaçınmak ve sorunlar karşısında etkin tutum takınmak eğitimle elde edilebilen sonuçlardır. Dikkat, yoğunlaşma ve bellek çalışmaları sorun çözme becerilerinin gelişimini kolaylaştırır. Toplumsal biliş şemalarının çalışılması da bilişsel rehabilitasyonun önemli öğelerindendir.

Birleşik ruhsal tedavi (Integrated Psychological Therapy)

Bütünleştirilmiş ya da birleştirilmiş ruhsal tedavide (BRT) (17) amaç, önce hastaların bilişsel kusurlarının onarımını sağlayıp sonra daha karmaşık toplumsal becerileri öğrenmelerini ve sürdürebilmelerini kolaylaştırmaktır. BRT bilişsel farklılaştırma, toplumsal algı, iletişim becerileri, kişiler arası sorun çözme becerileri ve toplumsal beceri eğitimi bileşenlerinden oluşmaktadır. Bilişsel farklılaştırma ve toplumsal algı içerik ve yapısal olarak bilişsel rehabilitasyon çalışmasıdır. Dikkat ve kavramsal becerileri geliştirmek için bir dizi bilişsel egzersiz (örn. nesnelerin sınıflandırılması gibi) gerçekleştirilir. Toplumsal algıda bireyleri, yerleri ve ilişkileri tanıma ve temaları öğrenme, ayrımlaştırma, yargıda bulunma çalışmaları yapılır. Diğer üç alan toplumsal beceri eğitiminde olduğu gibi gerçekleştirilir. BRT uygulamalarının hastaların bilişsel işlevselliklerinde artma ve belirtilerinde azalmayı sağladığı gösterilmiştir.

Bilişsel ve davranışçı tedavi

Bilişsel tedavi işlevsel olmayan düşünce ve inançları değiştirmeyi amaçlar. Genelde depresyon ve anksiyete tedavisinde kullanılmakla birlikte psikotik bozukluklarda da özellikle davranışçı stratejilerle birlikte etkili olabilmektedir (18,19). Sanrı ve varsanılarla ilişkili çarpık düşünce yapılarını değiştirme yanı sıra inatçı ya da kalıcı nitelik kazanmış olan belirtilerle baş etme taktiklerinin geliştirilmesi de önemli hedeflerdendir. Standart bilişsel davranışçı tedavi (BDT) yaklaşımları şizofrenili hastalarla çalışırken biçim ve içerik açısından yeniden düzenlenebilir. Örneğin hasta ile tedavi işbirliğini geliştirmek, hastanın bilişsel kusurlarıyla başa çıkmak, karmaşık psikotik belirtilerin engellerini aşmak ve hastanın psikotik yaşantılarla ilgili öznel algılarını çalışmak şizofreni için farklı bir özellik taşır.

Şizofrenide BDT hasta ile uyumlu bir tedavi işbirliğini kurmayla başlar. Bu aşama en önemli aşamadır, çünkü psikozu olan bir bireyi tedavi sürecinin içine almak kuşkuculuk, hastalığı kabullenmeme, kızgınlık, öfke ve tedaviye inanmama gibi nedenlerle her zaman kolay olmayabilir. Tedavi işbirliğinin

kurulması ve tedavi hedeflerinin belirlenmesi beş altı seans veya daha uzun bir zaman alabilir. Varsanılar, sanrılar ve bunaltı gibi hastayı rahatsız eden belirtiler saptandıktan sonra onların hasta için anlamı ve kişisel yaşamıyla bağlantısı üzerinde durulur. Psikotik yaşantının normal boyutları ele alınarak hastanın onu zihinsel faaliyetlerin bir parçası olarak kabullenmesi sağlanır. Stresli durumlarla ilişkisi araştırılır. Sonra onlarla nasıl başa çıkılacağı konusuna geçilir. Belirtiler ortaya çıkmadan önceki durumlar, belirtilerin şiddeti, belirtilerin sürmesine neden olan etkenler ve belirtilerin birey için anlamı hasta ile birlikte ortaya konur. Belirti üzerinde etkili olan etkenler değerlendirilir ve hastanın bunları algılama biçiminde yeni düzenlemelere gidilir. Etkili başa çıkma taktiğinin geliştirilmesi için deneme yanılma yöntemi kullanılır. Uygun başa çıkma taktiğinin geliştirilmesiyle belirtilerin rahatsız edici şiddeti azalır ve hastanın belirtiler, ilişkili durumlar ve sonuçları üzerinde denetim gücüne sahip olması sağlanır. Başlangıçta içgörü düzeyi ne olursa olsun hastanın bireysel kapasitesine göre psikotik yaşantısını anlaması ve bir formül geliştirmesi sağlanır. Psikotik yaşantılarla ilgili olarak suçlanma giderilir. Sanrı ve varsanıların sürmesine neden olan işlevsel olmayan ya hep ya hiç tarzı düşünme, seçici algılama, kişiselleştirme ve keyfi çıkarsama gibi düşünce kalıpları ele alınır. Sanrısal düşünceye farklı bakış seçenekleri geliştirilir. Düşünceyi değiştirmek ya da şiddetini azaltmak her zaman mümkün olmayabilir, ancak yine de sonuçları üzerinde etkili olunabilir.

İnatçı psikotik belirtilerin tedavisinde Tarrier ve arkadaşlarının geliştirdiği (20) “baş etmeyi güçlendirme” (coping strategy enhancement) tekniğinde şu aşamalar yer almaktadır: 1) tedavi rasyonelinin açıklanması, 2) her bir psikotik belirtinin yapılaştırılmış bir görüşmeyle ortaya konması, 3) belirtinin sıklığının, süresinin, öncüllerinin (çevresel belirleyiciler) ve sonuçlarının saptanması için davranış analizinin yapılması, 4) belirtiye olan inancın, onunla aşırı zihinsel uğraşın ve belirtinin diğer doğurgularının derecesinin belirlenmesi, 5) hasta tarafından daha önce uygulanmış olan baş etme yönteminin (örneğin, işitsel varsanı durumunda müzik dinleme gibi) belirlenmesi ve değerlendirilmesi, 6) hedef belirtinin ve uygun baş etme yönteminin belirlenmesi, 7) belirlenen yöntemin seans esnasında denenmesi, 8) ev ödevi verilmesi ve 9) belirtiye olan inancın, onunla aşırı uğraşın ve belirtinin diğer doğurgularının yeniden değerlendirilmesi.

Şizofrenide kişinin kendini olumsuz değerlendirmesi ve benlik saygısı düşüklüğü sık görülür ve bu durum da psikotik belirtilerin sürmesinde etkili olabilir. Psikotik belirtiler çalışılırken aynı zamanda olumsuz değerlendirmeler, bunaltı ve depresyon da çalışılmalıdır. Son aşamada hastaların ilişki sorunları ve

toplumsal becerileri ele alınarak hastalığın alevlenme ve yineleme risklerini azaltma taktikleri üzerinde durulur.

Aile tedavisi
Şizofrenili hastaların çoğu bekar ya da boşanmış olup aileleriyle yaşamaktadırlar. Aile bireyleri zamanlarının önemli bir kısmını hastalarıyla birlikte geçirmekte ve her an hastalık ve tedavi sürecinin içerisinde yer almaktadır. Bu nedenle ailelerin şizofreni tedavisinin içerisinde tedavi gören ya da tedavi veren kişiler olarak yer almaları sağlanmalıdır.

Uzun süreli aile tedavisi girişimlerinin hastalığın seyri üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir (21). Ailelerin iyi düzenlenmiş eğitim programlarına katılmaları hastalığın alevlenmesi ve yeniden hastaneye yatış oranlarında azalmaya neden olmakta ve hastaların tedaviye uyumlarına olumlu katkıda bulunmaktadır (22). Aileleri hastalığın nedeni olarak suçlamak yerine hastalığın tedavisi ve yönetiminde önemli yardımcılar olarak gören yaklaşım benimsenmelidir. Hastalık ve hastalıkla başetme hakkında temel bilgiyi içeren, aile içi gerginliği azaltmaya yönelik taktikler geliştiren, aile üyelerine sosyal destek veren ve ilgi gösteren, tedavi ekibi ile aile arasında işbirliği kurmaya ve sürdürmeye yönelik olan aile girişimleri başarılı olabilmektedir. Hastalığın süreğen doğası ve aile üyelerinin yeni çıkan sorunlar karşısında düşecekleri çaresizlik durumları tedavinin sürekliliğini gerekli kılar. Aile üyelerinin şizofrenili bir bireyle yaşamaktan kayaklanan ruhsal zorlanma ya da bozulmaları da tedavide ele alınmalıdır.

Şizofrenide aile tedavisinin içeriği eğitim temelli, destekleyici, kişiler-arası ilişki, varoluşsal ve bilişsel davranışçı yaklaşımları içerebilir. Aile içi aşırı duygusal ifadenin (high expressed emotion) düzenlenmesi, alevlenme ve yinelemelerin önlenmesine yönelik donanımın sağlanması, olumsuz davranış kalıpları ve tutumların giderilmesi, gerçekçi olmayan beklentilerin değiştirilmesi, stresle başa çıkma ve sorun çözme becerilerinin geliştirilmesi gibi farklı alanlara vurgu yapan tedavi teknikleri ailenin durumuna göre bireysel ya da grup halinde uygulanabilir. Başlangıçta düzenli oturumlar halinde (örneğin, haftada ya da iki haftada bir ya da iki kez 90 dakika süreli) grup etkileşimi içerisinde verilen aile eğitimi programı 3-6 ay sonra destek oturumlarıyla üyelerin gereksinimlerine göre sürdürülebilir. Ailelerin karşılaştıkları her olumsuz durumda danışmaya ya da eğitime gereksinim duymalarını önemek için onlara sorun çözme becerileri kazandırmak daha anlamlı olur. Davranışçı aile tedavisinin temel felsefesi ‘Bir adama balık vermekle o gün için doyurursunuz, fakat balık tutmayı öğretirseniz ömür boyu

doyurursunuz' diyen Çin atasözüne dayanmaktadır. Amaç ailenin etkili iletişim, sorun çözme, stresle baş etme becerileriyle donanmasıdır. Ailelerin ya da hastanın bakımıyla ilgili önemli kişilerin eğitimsel aile tedavisi sonucunda kendilerini tedavi ekibinin önemli bir bileşeni olarak görmeleri beklenir.

Olgu yönetimi

Olgu yönetiminin temel amacı, olguya ya da ciddi ruhsal hastalığı olan bireye yaşadığı ortam içerisindeyken ilaç temini ya da kullanımı, mali kaynakların temini, uygun barınma ortamının sağlanması ya da sürdürülmesi, gerektiğinde hastaneye ulaştırılması gibi alanlarda pratik yardımların sağlanmasıdır. Hedef, hastanın tedavisinin sürdürülerek hastane yatışlarının azaltılması ve toplumsal işlevselliğin artırılmasıdır. Ofislerden ya da profesyonellerin bulunduğu yerlerden yürütülen geleneksel olgu yönetimi girişimlerine göre toplum içerisinde hastaya ve içinde bulunduğu çevreye yakın temasla yürütülen ve ekip halinde çalışılan yoğunlaştırılmış olgu yönetimi (assertive community treatment, ACT) uygulamaları daha başarılı bulunmaktadır (23). Burada önemli olan hastanın gereksinimlerinin mümkün olduğunca daha hızlı ve etkili bir şekilde karşılanması ve böylece hastalığın yıkıcı etkisinin önlenerek işlevselliğin üst düzeyde tutulmasıdır. Özellikle sık yinelemesi ve hastane yatışı olan ve aile desteği bulunmayan ya da çok zayıf olan hastalar olgu yönetimi uygulamaları için önemli adaylardır. Olgu yöneticiliği yapan kişilerin de zor bir uğraş içerisinde olmaları zamanla bıkkınlığa ya da yılgınlığa (burnout) düşme tehlikesi vardır. Olgu yönetimi sistemi kaynakların ve sağlık politikalarının durumuna göre çeşitli şekillerde uygulanabilir.

Mesleki rehabilitasyon

Şizofreni hastaları için işin tedavi edici etkisinden depo hastaneler döneminde yararlanılmıştır. Hemen her hastane bir çiftlik ya da hastaların çalıştıkları iş yerleri bulundurmaktaydı. Depo hastanelerin kapatılmasıyla birlikte hastalar için iş bulma ve çalıştıkları işte kalıcı olmalarını sağlama girişimi mesleki rehabilitasyon olarak tedavide yerini korumuştur. Çağımızın yarışmacı ortamlarında şizofreni hastalarının işlerini devam ettirebilmeleri ya da yeni iş kurabilmeleri hayli zor olmaktadır. Danışmanlık ya da eğitim düzeyinde kalan meslek edindirme girişimlerinin başarısı sınırlı kalmaktadır (24). Bireysel işe yerleştirme ve işte destekleme programları daha başarılı olmaktadır. Hastanın ön hazırlığına bakılmaksızın isteğine uygun olarak doğrudan bir işe yerleştirilmesi, daha sonra da işe uygun eğitimin verilmesi ve iş çevresi ile klinik arasında işbirliğinin kurulması uzun sürecek destekle birlikte etkili bir girişim gibi durmaktadır (25). Hastaların iş sahibi olmaları onların işlevselliklerinin artmasında, yinelemelerin azalmasında ve tedavi masraflarının

azalmasında etkili olmaktadır. Ancak işte kalmayı sürdürebilmeleri sorun olabilmektedir. Bazı hastalar için sürekli destek gerekebilmektedir. Mesleki rehabilitasyon tedavinin önemli bir bileşeni olarak görülmelidir.

Çifte tanıda birleşik tedavi

Şizofreni hastalarında alkol ve diğer uyuşturucu maddelerin sık alevlenme ve yinelemelere yol açması nedeniyle iki tanıyı birden alan hastalara yönelik programlar hazırlanmıştır (26,27). Amaç hastaların güvenli bir şekilde madde kullanımını azaltmak, maddesiz geçen süreyi artırmak ve sürekli tedavide kalmalarını sağlamaktır (28). Böylece uyuşturucu maddelerin neden olduğu sorunların azaltılması sağlanır.

Psikiyatrik rehabilitasyon

Psikiyatrik rehabilitasyonda kalıntı belirtilerle ya da kronikleşmiş pozitif belirtilerle yaşamını sürdürmek zorunda kalan yeti yitimi olmuş hastaların kendine bakım, günlük yaşam faaliyetleri, boş zamanı değerlendirme, iş ve toplumsal ilişkiler gibi alanlarda bireysel yeterliliğini sağlamak ve güçlendirmek amacıyla çeşitli tedavi girişimleri birleştirilerek kullanılır. Örneğin, toplumsal beceri eğitimi, bilişsel rehabilitasyon, davranışçı aile tedavisi, olgu yönetimi, mesleki rehabilitasyon değişik derece, süre ve yoğunluklarda birbirlerini tamamlayıcı olarak kullanılabilirler. Psikiyatrik rehabilitasyonda yerel ve toplumsal kaynakların kullanımı, diğer örgütlenmelerle işbirliği ve sürekli destek önemsenmelidir. Hasta ve yakınlarının kurduğu dernekler, kulüpler, vakıflar, belediyelerin imkanları ve diğer kaynaklar şizofreni hastalarının toplum içerisinde ve bağımsız yaşayabilmelerini sağlamak için kullanılmalıdır. İyi bir psikiyatrik rehabilitasyon servisi olmayan bölgenin ya da ülkenin fizyoterapi ünitesi olmayan hastanelerden bir farkı yoktur denebilir.

Bakımevi programları

Şizofreni hastalarının bir kısmı çevresel bakım ve destekten yoksun olarak yaşamaktadır. Aile dışı yaşam süren hastalar için geçici ya da kalıcı bakımevleri programları düzenlenebilir. Bir şekilde eski depo hastanelerin işlevini hastanecilik anlayışı dışında sürdüren ve hastaların toplum içerisinde kalmalarını sağlamaya yönelik bir çabadır. Hastaların işlevsellik düzeyine göre düzenlenmiş bakım programlarını içerebilir. Hemşire, sosyal çalışmacı ve bakıcıların önemli roller üstlendikleri bakımevi programları kaynakların gücü ve sürekliliğine göre düzenlenebilir. Hastalara taburculuk sonrasında bağımsız yaşamaya hazırlık evresi olarak geçici kaldıkları ve eğitim aldıkları yerler şeklinde olabildiği gibi ailesi, evi ya da bakıcısı olmayan hastalar için sürekli

kaldıkları yerler şeklinde kalıcı düzenlemeler de yapılabilir. Gönüllü ailelerin de bu konuda katkısının olabileceği unutulmamalıdır. Yeti yitimi olan bir şizofreni hastasının yalnız başına bırakılmasının doğuracağı çok olumsuz ve insanlık dışı olasılıklara karşı bakımevi programlarının zorunluluğu ortada durmaktadır.

Kaynaklar:

1. Mueser KT, Bond GR: Psychosocial treatment approaches for schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 2000; 13:27-35.
2. Bellack AS, Mueser K: Psychosocial treatment of schizophrenia. Schizophr Bull 1993; 19:317-336.
3. Penn DL, Mueser KT: Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1996; 153:607-617.
4. Bustillo JR, Lauriello J, Horan WP, Keith SJ: The psyhosocial treatment of schizophrenia: an update. Am J Psychiatry 2001; 158:163-175.
5. Fenton WS, McGlashan TH: Schizophrenia: Individual psychotherapy. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7. baskı, Cilt 1, Sadock BJ, Sadock WA. (Ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 2000:1217-1231.
6. Kopelowicz A, Liberman RP: Psychosocial treatments for schizophrenia. Treatments that work. Nathan PE, Gorman JM (Ed). London: Oxford University Press, 1998:190-211.
7. Kanas N Group Therapy for Schizophrenic Patients. American Psychiatric Press, Washington DC, 1996.
8. Bellack AS, Mueser KT, Gingerich S, Agresta J: Social Skills Training for Schizophrenia A Step- by-Step Guide,The Guilford Press, New York, 1997.
9. Yalom ID: The theory and practice of group psychotherapy, Third Edition. Basic Books, Inc., New York, 1985.
10. Liberman LP, DeRisi W, Mueser KT: Social Skills Training for Psychiatric Patients. Allyn and Bacon. Boston, MA, 1989.
11. Bellack AS, Mueser KT, Gingerich S, Agresta J: Social Skills Training for Schizophrenia: A Step- by-Step Guide, The Guilford Press, New York, 1997.
12. Liberman RP, Wallace CJ, Blackwell G, Eckman TA, Vaccaro JV, Kuehnel TG: Innovations in skills training for the seriously mentally ill: the UCLA social and independent living skills modules. Innovations and Research 1993; 2:43-59.
13. Marder SR, Wirshing WC, Mintz J, McKenzie J, Johnston K, Eckman TA, Lebell M, Zimmerman K, Liberman RP: Two-year outcome of social skills training and group psychotherapy for outpatients with schizophrenia. Am J Psychiatry 1996; 153:1585-1592.
14. Green MF, Nuechterlein KH: Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? Schizophr Bull 1999; 25:309-318.
15. Spaulding WD, Fleming SK, Reed D, Sullivan M, Storzbach D, Lam M: Cognitive functioning in schizophrenia: implications for psychiatric rehabilitation. Schizophr Bull 1999; 25:275-289.
16. Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW: Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects, and strategies. Schizophr Bull 1999; 25:257-274.

17. Brenner HD, Roder V, Hodel B, Kienzie N, Reed D, Liberman RP. Integrated psychological therapy for schizophrenic patients. Bern, Switzerland: Hogrefe & Huber; 1995.
18. Kingdon DG, Turkington D. Cognitive-behavioral therapy of schizophrenia. Hove, UK: Erlbaum; 1994.
19. Chadwick PDJ, Birchwood MJ, Trower P. Cognitive therapy for delusions, voices and paranoia. Chichester: Wiley; 1996.
20. Tarrier N, Harwood S, Yusopoff L, Beckett R, Baker A: Coping strategy enhancement (CSE): a method of treating residual schizophrenic symptoms. Behavioral Psychotherapy 1990; 18:283-293.
21. Dixon L, Lehman AF: Family interventions for schizophrenia. Schizophr Bull 1995; 21:631-643.
22. McFarlane WR: Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. New Directions For Mental Health Services 1994; 62:13-22.
23. Boyer SL, Bond GR: Does assertive community treatment reduce burnout? A comparison with traditional case management. Mental Health Serv Res 1999; 1:31-45.
24. Bond GR: Vocational rehabilitation. Handbook of psychiatric rehabilitation. Liberman RP (Ed). Macmillan, New York. 1992:244-275.
25. Bond GR, Drake RE, Mueser KT, Becker DR: An update on supported employment for people with severe mental illness. Psychiatr Serv 1997; 48:335-346.
26. Bellack AS, DiClemente CC. Treating substance abuse among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv 1999; 50:75-79.
27. Roberts LJ, Shaner A, Eckman TA. Overcoming addictions: Skills training for people with schizophrenia. New York: W.W. Norton; 1999.
28. Drake RE, Mercer-McFadden C, Mueser KT, McHugo GJ, Bond GR: Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders. Schizophr Bull 1998; 24:589-608.

Bölüm 55

ANTİPSİKOTİKLERİN FARMAKOEKONOMİK YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doç. Dr. Özcan UZUN

Giriş

Şizofreni, hastaların yaşamları üzerinde yıkıcı etkisi olan kronik bir psikotik bozukluktur. Antipsikotik ilaçlarla erken ve sürekli tedavi hastaların bir bölümünün belirtilerinde ve işlevselliğinde iyileşme sağlayabilir. Atipik antipsikotikler dopamin ve serotonin üzerinden etki göstererek şizofreninin belirtilerini yatıştırır ve klasik antipsikotiklere göre göreceli olarak daha az ektrapiramidal yan etkilere (EPY) yol açarlar. Atipik antipsikotiklerin tolere edilebilirlik yönünden de üstünlükleri olabilir (1). Ancak, atipik antipsikotiklerin ilaç maliyeti, klasik antipsikotiklerden önemli ölçüde yüksektir.

Ülkemizde antipsikotiklerin farmakoenomisi üzerine çalışmalar henüz yapılmamıştır. Yine de, sağlık bakımı ödemesi yapanların karşı karşıya kaldığı önemli bir soru "Pahalı bir ilacın hasta bakım maliyeti yönünden daha avantajlı olup olmadığıdır".

Şizofreni toplumun yaklaşık %1'ini etkilemesine karşın, toplam sağlık harcamalarının yaklaşık %2.5'ini oluşturur (2). Şizofreni tedavisinde maliyetlerin yüksek olmasında rol oynayan bazı etmenler vardır. Bozukluğun prevalansı yüksektir, genç yaşlarda başlar ve hastaların önemli bir bölümünde tam iyileşme sağlanamaz. Bozukluk, çoğu hasta için uzun süreli bakım ve tedavi gerektiren sürekli ve ağır işlev yitimine neden olur. Hastaların toplum içinde bakımı genellikle mümkün olsa da, hastaneye yatırılmayı gerektiren durumlar oldukça sıktır. Başvuran hastaların en az yarısı ilk epizoddan sonra 3-5 yıl içerisinde yeniden hastaneye yatırılır. Bir bölümü uzun süre hastanede kalır. Şizofreni hastalarının çoğunluğu için bulduğu işi sürdürmesi güçtür; hastalarda işsizlik oranı %70-80 dolayındadır. Yaşam kaliteleri önemli ölçüde bozulmuştur. Ayrıca, bu hastalarda madde kullanımı, eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar, tıbbi duruma bağlı hastalıklar, intihar ve kazaya bağlı erken ölüm riski nüfus geneline göre daha yüksektir (3).

Şizofreni ve maliyeti

Sağlık harcamaları doğrudan ve dolaylı maliyetler olmak üzere iki bölüme ayrılır. Doğrudan maliyet tedavi harcamalarıyla ilgilidir ve en önemli bölümünü

hastane yatışları ve ilaç tutarları oluşturur. Şizofreninin dolaylı maliyeti iş kaybı, üretim kaybı, sosyal güvenlik giderleri, adli olaylar ve sağlık personelinin harcadığı zaman gibi etkenlere bağlıdır (2).

Doğrudan maliyetler (4):
Dolaylı maliyetleri hesaplamak oldukça zordur. Bu nedenle daha çok şizofreninin doğrudan maliyetlerine odaklanılmıştır. Doğrudan maliyetler kullanılan kaynakları, yatan/ayaktan hasta bakımı, bakımevi, toplumsal ruhsal sağlık hizmetleri ve ilaç tedavisi masraflarını kapsar. Şizofreninin doğrudan maliyetlerinin en büyük bölümünü genellikle hastaneye yatışla ilgili masraflar oluşturmaktadır. Şizofreni tedavisinde ilaç harcamaları önemli bir yer tutabilse de, gelişmiş ülkelerde ilaç maliyetleri genellikle şizofreninin toplam doğrudan maliyetinin yalnızca yaklaşık %1-6'sını oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerde ise ilaç maliyeti, toplam maliyetlerin çok daha büyük bir yüzdesine karşılık gelir.

Dolaylı ve diğer maliyetler (4):
Dolaylı maliyetler mali kaynak kaybının bir sonucu olarak (Örneğin, hastanın hastalığı veya erken ölümü nedeniyle üretkenlik kaybı ve hastaya bakan aile bireylerinin üretkenlik kaybı) toplum tarafından yüklenilen bölümdür. Şizofreninin dolaylı maliyetlerinin güvenilir olarak ölçülmesi kolay değildir. Birkaç çalışma dolaylı ve diğer ilişkili maliyetlerin şizofreninin doğrudan maliyetinden daha fazla olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalar, sosyal yardım ödemeleri ve ceza yargılaması hizmetleriyle ilişkili maliyetlerin ortaya çıkmasına da neden olabilir. Hastaların çoğunun sürekli bir iş sahibi olmadığı, barınma ve başka sosyal hizmetler açısından desteğe gereksinimi olduğu düşünülürse, bu maliyetler önemli boyutlarda olabilir.

Aile, arkadaşlar ve hasta diğer maliyetleri yüklenebilir. Miktarı ender olarak ölçülse de, masraflar özellikle bakım için harcanan zaman açısından belirlendiğinde, bu maliyetler çok fazla olabilir. Ayrıca, acı ve ıstırap dolayısıyla bireyin ve ailesinin yüklendiği ölçülemeyen manevi maliyetler de vardır.

Tablo 1: Şizofreninin doğrudan ve dolaylı maliyetleri (2,4):
Doğrudan maliyetler:
Hekim vizitleri,
Toplum temelli ruhsal sağlık hizmetleri,
Ayaktan hasta bakımı,
Evde bakım/bakımevi hizmeti,
Hastaneye yatış,
Rehabilitasyon,
İlaç tedavisi (antipsikotiklerin dışındaki ilaçlar dahil)
İstenmeyen ilaç etkilerinin tedavisi,
Tanı ve laboratuar işlemleri,
Tıbbi kurumlara sermaye yatırımları,
Tıbbi olmayan maliyetler (araştırma, eğitim, tıbbi olmayan kurum yatırımları).
Dolaylı maliyetler:
Morbidite, üretim kaybı,
Mortalite (intihar, erken ölüm),
Suç işleme,
Ailenin verdiği bakım,
Sosyal bakım ve ceza yargısı hizmetleri.

Hastalık maliyeti tahminleri:
Hastalığın maliyeti iki yöntemle hesaplanabilir. İnsidansa dayalı yaklaşım, ilk tanıdan ölüme (veya belirlenen başka bir hedef noktaya) kadar hastaların tedavi edilmesinin maliyetine odaklanır. Hastalıktan kaynaklanan maliyet akışı, akışın başladığı yıla (tanı konan yıla) götürülür. Bu tür bir tahmin, alternatif tedavi seçeneklerinin maliyetler üzerindeki etkisini kestirmekte yararlıdır. Prevalans temelli tahminlerde yalnız çalışma dönemi boyunca (genellikle bir yıl) ortaya çıkan maliyetler değerlendirilir. Bu tahminler maliyet kontrolü ve yıllık bütçe planlamasıyla ilgili kararlarda yol gösterici olarak yararlıdır.

Hastalık maliyetiyle ilişkili çalışmalarda, çalışmaların sınırlılıkları bulunmasına karşın, gelişmiş ülkelerde şizofreni için harcamaların çok yüksek olduğu gösterilmiştir (5).

Antipsikotiklerin farmakoekonomisi
Hastaların bakımıyla ilgili toplam doğrudan maliyetlerin büyük bir bölümünün küçük bir hasta yüzdesi için harcanıyor olması şaşırtıcı değildir. Maliyet-etkinlik açısından, antipsikotik tedavilerle hastalarda işlev kaybının azaltılması doğrudan maliyetleri büyük ölçüde azaltır. Bu durum özellikle, uzun süre hastanede bakılması gereken bir hastanın, esas olarak toplum temelli bir

ortamda bakılabilecek ölçüde iyileştirilmesi ile gerçekleşir.

Antipsikotiklerin farmakoekonomisine klinik etki, tolere edilebilirlik, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve sonuçta farmakoekonomik değerlendirmelere göre karar verilir.

Klinik etki:
Etkili ilaç tedavisi ilaç uyumsuzluğunu, relapsları ve hastaneye yatışları önleyerek şizofreninin maliyetini düşürmektedir (6). Şizofrenide pozitif belirtiler hem klasik hem de atipik antipsikotiklere yanıt vermektedir. Ancak, klasik antipsikotikler negatif belirtiler üzerinde etkili bulunmamıştır. Araştırmalarda, negatif belirtilerle ilişkilendirilen kötü klinik gidiş, düşük iyileşme oranı, kötü sosyal işlevsellik ve aile-yaşam fonksiyonu ve uzun süre hastanede kalmanın aynı zamanda defisit sendromla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Defisit sendromda, nondefisit olgulara göre daha erken başlangıç, daha kötü gidiş vardır. Sosyal ve mesleki işlevsellik de daha bozuktur. Bu olgularda depresif belirtiler daha fazladır ve intihar girişimi daha sıktır. Atipik antipsikotikler pozitif belirtiler yanı sıra negatif ve defisit belirtilerin tedavisinde de önemli avantajlar sağlamaktadır (7).

Çalışmalar, farmakoekonomik yönden de atipik antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde, klasik antipsikotiklere göre daha etkili olduğunu ve etki-maliyet avantajı sağladığını göstermiştir. Klinik etki çalışmalarında antipsikotiklerin daha çok kısa süreli sonuçları üzerinde çalışılmıştır. Kısa süreli tedavide (iki aydan kısa-akut dönem tedavisi) etki-maliyet avantajının daha belirgin olduğu bulunmuştur. Tedavi etkisini araştıran on iki çalışmanın on birinde atipik antipsikotiklerin daha üstün olduğu bildirilmiştir (6). Ancak, bu ilaçların klasik antipsikotiklere göre maliyet avantajına sahip olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (8). Atipik antipsikotiklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise, ketiapin ve ziprasidonun benzer ilaç uyumsuzluğu ve relaps oranlarına sahip olduğu, olanzapin ve risperidonun daha yüksek relaps ve uyumsuzluğa yol açtığı görülmüştür. Klozapin ise farklı bir endikasyona sahip, dirençli olgularda kullanılan bir antipsikotik olduğundan bu değerlendirmelere dahil edilmemiştir. Ancak, sınırlı sayıdaki çalışmada tedavi maliyeti üzerinde etkisinin diğer atipik antipsikotiklerden daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (9).

Tolere edilebilirlik:
İstenmeyen yan etkiler tedaviye uyumu azaltarak, rehabilitasyon sürecini bozarak, sonlanımı olumsuz yönde etkileyerek ve bakım verenlerin yükünü artırarak şizofreninin doğrudan ve dolaylı maliyetini artırabilir. İstenmeyen yan

etkiler yaşam kalitesini de bozabilir. Özellikle, EPY hastaların antipsikotik tedaviye uyum göstermemesinin en önemli nedenlerinden biridir. Tedaviye uyumsuzluk nüks ve yeniden hastaneye yatırılma riskini artıracağından, ilaçların tolere edilebilirliklerindeki farkların önemli ekonomik yansımaları olabilir (10).

Klasik antipsikotikler yüksek oranda yan etkilere yol açarak ilaç uyumsuzluğuna neden olurlar. Atipik antipsikotiklerin, klasiklere göre daha etkili olduğunu ve daha iyi tolere edildiğini bulunmuştur (11). Brown ve arkadaşları, atipik antipsikotiklerin ilaç maliyetinin daha yüksek olmasına karşın, klasiklere göre tedaviye uyumsuzluğu ve hastaneye yatışları azaltarak tedavi maliyetlerini düşürdüklerini bildirmiştir (12).

Bunlara karşın, atipik antipsikotikler, klasik antipsikotiklere göre kilo alma, hiperglisemi ve kan lipidlerinde yükselmeye göreceli olarak daha sık yol açmaktadır (13). Bu yan etkiler diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk etkenleri olup tedavi maliyeti yönünden dezavanjlara neden olurlar. Ancak, bu konuda henüz farmakoekonomik çalışmalar yapılmamıştır.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi:

Yaşam kalitesi kişiler arası ilişkiler, roller, aktiviteler, yaşam durumu, aile ilişkileri, okul, ekonomik durum, sosyal güvence, genel sağlık durumu, psikososyal-motivasyonel enerji, belirtiler, yan etkiler, uyku ve beslenme gibi yaşamın bir çok alanı ile ilişkili bir kavramdır. Şizofreni yaşam kalitesini bozan ruhsal ve bedensel hastalıkların en önemlilerinden biri olmaktadır. Yaşam kalitesi bozukluğun kendi doğasından kaynakladığı gibi, kullanılan ilaçlardan da meydana gelebilmektedir. Özellikle negatif belirtilerin baskın olduğu hastalarda sonlanım daha kötü, yaşam kalitesi daha bozuk olabilir. Ayrıca, disforik etkisi olan antipsikotiklerin hastanın rehabilitasyon programlarına katılımı azalabilir ve bu nedenle hastaların yaşam kalitesi daha az tatmin edicidir (14).

Farmakoekonomik yönden önemli olan, global öznel yaşam kalitesinin düşük olması ile psikiyatristlere daha fazla ayaktan tedavi başvurusu yapılması arasında karşılıklı bir bağlantının olmasıdır (15). Antipsikotiklerin uzun süre kullanılmasının şizofreni hastalarında yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen yan etkilere yol açtığı görülmüştür. Atipik antipsikotiklerin EPY'ye yol açma olasılığının görece düşük olduğu, negatif belirtiler ve depresif belirtiler üzerinde etkili olduğu göz önüne alındığında, yaşam kalitesini ve işlevselliği klasik antipsikotiklerden daha fazla iyileştirmesi beklenmektedir.

Yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik çalışmalarda, atipik antipsikotiklerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin klasik antipsikotiklerden daha kabul edilebilir olduğu rapor edilmiştir (16). Bunun klasik antipsikotiklerin yetersiz etkilerinden kaynaklandığını savunmuşlardır. Bazı çalışmalarda ise yaşam kalitesini kullanılan ilaç yan etkilerinin bozduğu bildirilmiştir (17).

Farmakoekonomik değerlendirme

Etki açısından ilaçlar arasında tek başına etkinlik ölçütlerine göre ilaç seçimini haklı kılacak klinik açıdan önemli farklar olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar yoktur. Bazı hastalar bazı ilaçlara diğerlerinden daha iyi yanıt verecektir. Yine de, atipik antipsikotikler negatif, depresif ve bilişsel belirtilerin tedavisinde, yan etki profilinde, yaşam kalitesi ve sosyal işlevselliğin düzeltilmesinde klasik antipsikotiklere üstünlük göstermektedir.

Öte yandan, atipik antipsikotiklerin alış bedelinin klasiklere göre yüksek olması birçok kurumu bu ilaçların kullanımını ikinci seçenek olarak sınırlandırmaya zorlamaktadır. Farmakoekonomik kanıtlar ise klasik antipsikotik yerine atipik ilaçların tercih edilmesinin toplam doğrudan tedavi maliyetlerini anlamlı ölçüde artırmadığını göstermiştir. Zira, antipsikotik ilacın maliyeti, şizofreninin doğrudan maliyetinin küçük bir bölümünü oluşturur. Atipik antipsikotiklerin alış bedelinin yüksekliği ile ilaç uyumunun iyi olması, relapsların düşük olması, hastaneye yatış oranlarının azalması ve işlevselliğin artması dengelenmektedir (18). Ayrıca, yaşam kalitesini artırmaları atipiklerin için başka bir olumlu yönü olarak görülebilir.

Sonuç

Atipik antipsikotiklerle ilişkili olarak bildirilen bu maliyet avantajı sonuçlarına karşın hala bazı önemli sorular yerini korumaktadır. Birincisi, atipik antipsikotiklerin klinik çalışmalarda gösterilen maliyet üstünlüğü rutin klinik uygulamalarda da görülecek mi? Zira, atipik antipsikotiklerin tedavi maliyeti çalışmalarında, bu ilaçlara yanıt vermeyen ve tedaviyi yarıda bırakanlar için akut tedavi dönemi dışında değerlendirme yapılmamıştır. İkincisi, antipsikotikler sadece şizofreni tedavisinde kullanılmamaktadır. Bir çok hasta grubunda atipik antipsikotiklerin farmakoekonomik değeri henüz saptanmamıştır. Üçüncüsü, depo formülasyonu tedaviye daha iyi uyum sağlar ve bunun da ekonomik açıdan üstünlükleri bulunmaktadır. Ancak, atipik antipsikotiklerin depo formülasyonu bulunan ilaçlarla maliyet açısından karşılaştırılması mümkün değildir.

Gelişmiş ülkelerde sağlık harcamalarına ayrılan pay toplam gelirin yaklaşık %40'lık bölümü hastane masraflarına ayrılmaktadır. Bu bağlamda, atipik antipsikotiklerin harcamaların en önemli bölümünü oluşturan hastaneye yatışları azaltarak toplam tedavi maliyetini düşürmesi anlaşılabilir bir konudur. Ancak, gelişmiş ülkelerde yapılmış farmakoekonomi çalışmalarından elde edilen sonuçların bütün ülkeler için genelleştirilmesi geçerli görünmemektedir. Ülkemizde henüz antipsikotiklerin farmakoekonomisi üzerine çalışmalar henüz yapılmamıştır. Ancak, gelişmekte olan bir ülke olan Türkiye için, toplam tedavi maliyetlerinin en önemli bölümünü ilaç giderlerinin oluşturduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. Campbell M, Young PI, Bateman DN, Smith JM, Thomas SH. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. Br J Clin Pharmacol. 1999, 47:13-22.
2. Capri S. Methods for evaluation of the direct and indirect costs of long-term schizophrenia. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1994, 382:80-83.
3. Rose VL. APA practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am Fam Physician. 1997,6:1217-1220.
4. Knapp M. Costs of schizophrenia. Br J Psychiatry. 1997, 171:509-518.
5. Suleiman TG, Ohaeri JU, Lawal RA, Haruna AY, Orija OB. Financial cost of treating out-patients with schizophrenia in Nigeria. Br J Psychiatry. 1997, 171:364-368.
6. Hudson TJ, Sullivan G, Feng W, Owen RR, Thrush CR. Economic evaluations of novel antipsychotic medications: a literature review. Schizophr Res. 2003, 60:199-218.
7. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Assessing the effects of atypical antipsychotics on negative symptoms. J Clin Psychiatry. 1998, 59 (Suppl 12):28-34.
8. Schiller MJ, Shumway M, Hargreaves WA. Treatment costs and patient outcomes with use of risperidone in a public mental health setting. Pychiatr Serv. 1999, 50:228-232.
9. Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2001, 62:749-756.
10. Mortimer A, Williams P, Meddis D. Impact of side-effects of atypical antipsychotics on non-compliance, relapse and cost. J Int Med Res. 2003, 31:188-196.
11. Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation "atypical" antipsychotics compare? Psychiatr Q. 2002, 73:297-311.
12. Brown CS, Markowitz JS, Moore TR, Parker NG. Atypical antipsychotics: Part II: Adverse effects, drug interactions, and costs. Ann Pharmacother. 1999, 33:210-217.
13. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. Am J Psychiatry. 2003, 160:290-296.
14. Browne S, Garavan J, Gervin M, Roe M, Larkin C, O'Callaghan E. Quality of life in schizophrenia: insight and subjective response to neuroleptics. J Nerv Ment Dis. 1998, 186:74-78.

15. Tunis SL, Croghan TW, Heilman DK, Johnstone BM, Obenchain RL. Reliability, validity, and application of the medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36) in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. Med Care. 1999, 37:678-691.
16. Awad AG, Voruganti LN. Quality of life and new antipsychotics in schizophrenia. Are patients better off? Int J Soc Psychiatry. 1999, 45:268-275.
17. Franz M, Lis S, Pluddemann K, Gallhofer B. Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. Br J Psychiatry. 1997, 170:422-425.
18. Palmer CS, Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Brown RE. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia. Am J Manag Care. 1998, 4:345-355.
19. Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE). 2003 Yılı 2. Dönem Geçici Sonuçları.

Bölüm 56

ŞİZOFRENİDE KULLANILAN TESTLER

Yayına Hazırlayanlar:
Prof. Dr. Mesut ÇETİN, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN

Toronto Aleksitimi Skalası (TAS)

1. Ağladığımda, beni ağlatan şeyin ne olduğunu bilirim.
2. Hayal kurmak boşa zaman harcamaktır.
3. Keşke bu kadar utangaç olmasaydım.
4. Çoğu zaman duygularımın ne olduğunu tam olarak bilemem
5. Gelecek hakkında sıkça hayal kurarım.
6. Birçokları kadar kolay arkadaş edinebildiğimi sanıyorum
7. Bir sorunun çözümünü bilmek, o çözüme nasıl ulaşıldığını bilmekten daha önemlidir.
8. Duygularımı tam olarak anlatacak sözleri bulmak benim için zordur
9. Herhangi bir olay hakkındaki görüşümü başkalarına açıkça belirtmekten hoşlanırım
10. Bedenimde öyle şeyler hissediyorum ki, doktorlar bile ne olduğunu anlamıyorlar
11. Benim için yalnızca bir işin yapılmış olması yetmez; nasıl ve neden yapıldığını bilmek isterim.
12. Duygularımı kolayca anlatabilirim
13. Yalnızca sorunların ne olduğunu anlamaktan çok, onların nelerden kaynaklandığı üzerine düşünmeyi tercih ederim.
14. Sinirim bozuk olduğunda, üzüntülü mü, korkulu mu, yoksa öfkeli mi olduğumu bilmem.
15. Hayal gücümü bolca kullanırım
16. Yapacak başka bir şeyim olmadığında, zamanımın çoğunu hayal kurarak geçiririm.
17. Bedenimde şışırtıcı hisler duyduğum olur.
18. Pek hayal kurmam.
19. Olayların nedenine, niçinine kafa yormaktan çok işleri oluruna bırakmayı tercih ederim.
20. Tam olarak tanımlayamadığım duygularım var.
21. İnsanın duygularına yakın olması önemlidir.
22. İnsanlar hakkında neler hissettiğimi anlamak ve anlatmak benim için zordur.
23. Tanıdıklarım, duygularımdan daha çok sözetmemi isterler.

24. İnsan, olayların derinine inmelidir.
25. İçimde neler olup bittiğini bilmiyorum.
26. Çoğu zaman kızgınlığımın farkına varmam.

SKORLAMA:

1: Şiddetle Reddediyorum,
2: Reddediyorum
3: Ne kabul ediyor ne reddediyorum,
4: Kabul ediyorum
5: Kesinlikle kabul ediyorum

Olumsuz Anahtarlı Sorular: 1, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 21, 24

Bu sorularda skorlama tersinden yapılacaktır Yani;

Kesinlikle kabul ediyorum	:	1
Kabul ediyorum	:	2
Ne kabul ne reddediyorum	:	3
Reddediyorum	:	4
Şiddetle reddediyorum	:	5

Diğer sorularda skorlama daha önce tariflendiği gibi yapılır. Toplam skor 26-130 arasında değişebilir.

Serebral Dominans veya El Üstünlüğü (HDT) Tespit Yöntemleri

El üstünlüğünü tespit eden yöntemler çok çeşitlidir. Bu yöntemleri özetlemeye çalışalım.

A) Hangi elin kullanıldığı bizzat hastaya ve ailesine sorularak tespit edilir. Ancak bu tam doğru sonuç vermez. Luria şu özelliklere bakarak doğru bilgi edinebileceğini ileri sürer.
- İki el, parmaklar birbirine geçirilerek bağlandığında, üstte kalan başparmağın sağ ya da sol oluşuna göre üstün olan el belirlenmektedir.
- İki kol birbirine bağlandığında, üstte kalan kolun sağ ya da sol olmasına göre üstün el belirlenmektedir.
- El çırpma sırasında ise hareketli el üstün olarak belirlenmektedir.

B) Annet'in soru listesi şu aktivetelerin değerlendirilmesini içermektedir :

X) Primer Aktiviteler

1. Yazma
2. Top fırlatma
3. Raket tutma
4. Diş fırçası kullanma
5. Çekiç tutma
6. Kibrit yakma

Y) Sekonder Aktiviteler

1. Makas tutma
2. İğneye iplik geçirme
3. Süpürge kullanma
4. Uzun saplı kürek kullanma
5. Şişe ya da kavanoz kapağı açma
6. İskambil kağıdı dağıtma

Annet soru listesi değerlendirmesi ise şu temele göre yapılmıştır

1. Tüm aktivitelerde sağ elini kullanan denekler sağ el üstünlüğü gösterir olarak değerlendirilmiştir.
2. Tüm aktivitelerde sol elini kullanan ile, yalnızca yazma için bile olsa sol el üstünlüğü gösterenler, sol el üstünlüğü gösterir olarak değerlendirilmiştir.
3. Eğer sağ el yalnızca yazma için üstün, fakat diğer aktivitelerinden en az bir tanesi için sol el üstünlüğü var ise, mikst ya da ambidekstrosite olarak değerlendirilmiştir.

C) Motor dominansı belirlemek için Crovitz ve Zener'den uyarlanan şu 10 soruluk anket kullanılabilir.

Yazma, çizme, diş fırçalama, top fırlatma, ekmek kesme, makas kullanma, topa tekme atma, şişe açma, tenis raketi kullanma, kibrit yakma,

- 10 aşırı sol ellilik, +10 aşırı sağ ellilik olarak değerlendirilir. Ê [Her bir işlemde sol el kullanmaya -1, sağ el kullanmaya +1 puan verilir. Sonunda toplam skorun (-) ya da (+) yönde olmasına ve mutlak değerin büyüklüğüne göre el kullanmanın derecesi ölçülür].

D) Dinamometre ile relatif kavrama ölçülür. Dinamometre sıkılınca kg

cinsinden güç tespit edilir. El seçimi yerine motor lateralizasyonu daha duyarlı olarak ölçer.

E) El Üstünlüğü Testi (HDT)

HDT Uygulanışında Dikkat Edilecek Noktalar

1. Her deneğin önünde yalnızca HDT ve yalnızca bir adet kalem olacak. Silgi olmayacak. Kalem ne çok sivri ne de künt olacak. Yedek kalemler bulundurulacak.
2. Test defterleri söylenmeden açılmayacak.
3. Test başlamadan önce veya test sırasında, teste başlanmadan başlanır ise, ya da dur denince durulmaz ise testin geçersiz sayılacağı tekrar tekrar belirtilecek.
4. Noktanın şekli konusunda hasta ya da denek serbest bırakılacak, yalnızca ortaya konmasına izin gösterilecek
5. Kısa olan çalışma zamanı nedeni ile muayene sırasında çalışma yapılmamalı. Kırılan kalemin hemen yenisiyle değiştirilmesi gerekir.
   Yönerge

*Biliyorsunuz ki, insanlar bir elleriyle daha çabuk ve daha iyi çalışabilirler. Bu sağ ya da sol olabilir. Örneğin, top atarken ve özellikle yazı yazarken pek az kişi iki elini aynı derecede kullanabilir.

Şimdi görmek istiyorum, siz hangi elle daha iyi çalışıyorsunuz. Bunun için bir kez sağ ile bir kez de sol el ile yapacağınız araştırma getirdim. Size belki sol (ya da sağ) el güç gelebilir. Buna rağmen sabırsız olup bırakmayınız. Becerikli olmayan eliniz ile mümkün olduğu kadar iyi ve çabuk çalışın.

Önce sağ el ile sol eli ayırtedip etmediğinizi bilmek istiyorum. Sağ elinizi kaldırınız.... Sol elinizi kaldırınız" (Kişinin bu söylenene uyup uymadığı test edilir).

"Şimdi size 3 sayfa veriyoruz. Lütfen açmayınız"

"Herhangi bir sorunuz var mı?"

"Şimdi sayfayı açıp doğru olarak masanın üzerine koyabilirsiniz. Sayfayı açınca A, B, C gibi harfler göreceksiniz. A bölümü alıştırma bölümüdür. B bölümü sağ el içindir. C bölümü sol el içindir. Şimdi size ne yapacağınızı arka arkaya söyleyeceğim."

1- İz Sürme: A formu için

"Şimdi bu alıştırmada yılan gibi çizilmiş şekillerin içini kurşun kalemle çizeceksiniz, çizdiğiniz çizgiler kenarlara değmeyecek. Şimdi kalemi sağ elinize alın ve ok işaretinden başlayın, ortaya gelince durun. Şimdi sol elinize alın, ok işaretinden başlayın ve ortaya gelince durun.

Bu alıştırmadan sonra asıl B formu yani gerçek test uygulamaya başlanır.

"Şimdi kalemi sağ elinize alınız, ok işaretinin olduğu yere yerleştiriniz. Başla demeden başlamayınız.

"Gerçi çabukluk önemli, ama düzgün yapmak daha önemli. Çizgiler arasından giderken kenara değilmeyecek, her kenara değiş için bir hata puanı alırsınız" denmeli ve sorusu olup olmadığı sorulmalıdır.

Başla komutu ile kronometre ile 30 sn ölçülerek, bitişte tamam denmelidir.

"Şimdi kalemi sol elinize alınız. C'den devam edeceksiniz. Okun başladığı yere kalemi koyunuz".

Başla...........30 sn süre................tamam.
....."Şimdi gelecek sayfaya bakınız.

2- Daire Noktalamak:

"A bölümünde gördüğünüz gibi her dairenin ortasına bir nokta koyacaksınız. Şimdi kalemi sağ elinize alınız. A bölümünde çalışmaya başlayınız ve ortaya gelince durunuz. Şimdi kalemi sol elinize alarak A bölümünün sağ köşesinden başlayınız. Bitiren kalemi bırakabilir."

"Şimdi kalemi sağ elinize alınız ve kalemi B bölümünün başlangıç dairesinin içinde hazır tutunuz. Başla deyince başlayınız. Mümkün olduğu kadar çabuk, sırasıyla dairelerin içine nokta koyunuz. Bir daireyi unutan, ya da kenarına nokta koyan bir hata puanı alır.

"Sorunuz var mı ?"

Hazır olun............Başla...........30 sn süre................tamam.
"Şimdi kalemi sol elinize alınız. C harfinden devam ediyoruz. Sağ köşede

dairenin ortasına kalemi yerleştiriniz. Başla deyince başlayacaksınız. "
"Hazır olun...........Başla..........30 sn süre...............tamam."
"Şimdi öbür sayfayı açınız"

3- Kareleri Noktalamak

"Bu kağıt üzerinde sıra halinde birçok kutu görüyorsunuz. A harfinde ilk üç tanesinde gördüğünüz gibi ortalarına birer nokta koyacaksınız. Okun gösterdiği yönde dolduracaksınız."

"Şimdi kalemi sağ elinize alınız A bölümünde sağ elle başlangıç yazısından başlanacaktır. İki sırayı yapınca bırakabilirsiniz. Şimdi kalemi sol ele alınız. Sol elinizle bıraktığınız yerden devam ediniz. Hala A bölümündeyiz ve ok yönünde nokta koyacaksınız. Bitirince kalemi yana koyun."

"Şimdi kalemi sağ elinize alın. Kaleminizi B bölümünde başlangıçta tutunuz. Başla deyince başlayacaksiniz."

"Mümkün olduğu kadar çabuk, her kutunun içine ve ok işareti boyunca hiçbirini unutmadan nokta koyacaksınız. Birinci sıra öne doğru, ikinci sıra arkaya doğru ve 3. sıra yine öne doğru olacaktır. Bir kutu atlanır ise ve nokta konursa hata puanı alacaksınız. Sorunuz varmı ? "
"Hazır olun...........Başla..........30 sn süre...............tamam."

"Kalemi sol elinize alınız. C harfinden devam ediyoruz. Sağda başlangıçta kutunun içinde kalemi hazır tutunuz. Yalnızca başla deyince başlayınız."
"Hazır olun...........Başla..........30 sn süre...............tamam."

Bu test labirent izleme, bir sıra içinde kare ve daire noktalama şeklinde 3 alt test içeren bir testtir.

HDT'ye göre el üstünlüğünün saptanabilmesi için bu üç alt testin ayrı ayrı değerlendirilerek ham puanlarının hesaplanması gerekmektedir. Ham puan hesaplanmasında ise şu yöntem kullanılmaktadır : a) Labirent izlemede özel şablon ile sayısal değer elde edilmektedir. b) Noktalanan kare ve daire sayısı puan olarak ele alınmaktadır.

$$D = \frac{\text{Sağ el puanı - Sol el puanı}}{\text{Sağ el puanı + Sol el puanı}} \times 100$$

Formülü ile elde edilen 3 ayrı sayısal değerin (ham puan) toplamı toplam puandır.

Toplam puan teorik olarak -100 ile +100 arasında olabilir, (-) değerler sol el üstünlüğü, (+) ise sağ el üstünlüğü yönünden değerlendirilmektedir. (0) ise ambrdekrositedir.

Tablo 1: Farklı pisikiyatrik bozukluklarda düşünce, dil ve iletişim bozuklukları.

	Normal (%)	Manik (%)	Şizoafektif (%)	Paranoid (%)
Negatif formal düşünce bozuklukları				
Konuşmada azalma	5	4	24	36
İçerikte fakirleşme	1	8	12	8
Periferik formal düşünce bozuklukları				
Basınçlı konuşma	6	88	32	16
Teğet konuşma	2	4	8	16
Dağılma	32	80	56	56
Enkoherans	0	24	8	20
Tutarsızlık	0	36	12	12
Diğer				
Çevresel konuşma	6	44	16	16
Amaçsız konuşma	18	52	20	28
Perseverasyon	8	44	20	16
Distraktibilite	3	20	12	0

Andreasen'den kısaltılarak

CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Hasta adı: **Tarih:** **Vizit:** **Değerlendirme**

1) **Depresyon:** Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkta kendinizi (KENDİ KELİMELERİ) hissediyorsunuz? Gün boyu?
   ☐ 0.Yok
   ☐ 1.Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü yada güvensizlik ifade eder.
   ☐ 2.Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygudurum: her gün var.
   ☐ 3.Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum.

2) **Umutsuzluk:** Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek varmı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?
   ☐ 0.Yok
   ☐ 1.Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar.
   ☐ 2.Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı,orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyi gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor.
   ☐ 3.Şiddetli: Israrlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu.

3) **Değersizlik Duygusu:** Başka insanlarla karşılaştırdığınızda,kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi,daha mı kötü,yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta daha değersiz mi hissediyorsunuz?
   ☐ 0.Yok
   ☐ 1.Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var;değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor.
   ☐ 2.Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor;ama zamanın yarısının azında.
   ☐ 3.Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasına kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor.

4) **Suçlulukla ilgili alınma düşünceleri:** Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk sanrılarını dışlayın)

☐ 0.Yok

☐ 1.Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez.

☐ 2.Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular.

☐ 3.Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder.

5) **Patolojik Suçluluk:** Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

☐ 0.Yok

☐ 1.Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu,zamanın yarısından azını alır.

☐ 2.Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısında fazlasında) önemini abartttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar.

☐ 3.Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden herşey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder.

6) **Sabah Depresyonu:** Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiğiniz mi?

☐ 0.Yok.

☐ 1.Hafif: Depresyonu var ama gün içi değişkenlik yok.

☐ 2.Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir.

☐ 3.Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir.

7) **Erken Uyanma:** Sabahları normalden daha mı erken uyanıyorsunuz? Bu haftada kaç kez oluyor?

☐ 0.Yok: Erken uyanma yok.

☐ 1.Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor.

☐ 2.Orta: Çoğunlukla (en çok haftada beş kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor.

☐ 3.Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor.

8) **Özkıyım:** Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne

yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?

☐ 0.Yok

☐ 1.Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özkıyım düşünceleri.

☐ 2.Orta: Üzerinde uğraşılmış özkıyım tasarısı ama girişimde bulunmamıştır.

☐ 3.Şiddetli: Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıyım girişimi (örn.:şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem).

7) **Gözlenen Depresyon:** Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan “Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?” sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

☐ 0.Yok

☐ 1.Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir.

☐ 2.Orta: Kişi görüşme boyunca sıkkın, tekdüze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur.

☐ 3.Şiddetli: Lişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar, ya da kişi ısrarlı olarak ıstıraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun varolduğundan emindir.

Toplam Puan:……………

Ölçek bilgileri:
Özgün Adı: Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)

Ölçeğin özellikleri:
Ölçtüğü nitelik: şizofreni bulunan hastalarda depresyon yönünden değerlendirme yapmak ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek
Ölçek türü: Görüşmecinin değerlendirdiği ölçek.
Uygulanacak grup: Temel uygulama grubu şizofreni ve psikotik bozukluğu olan hasta grupları.
Kapsamı: Toplam 9 maddeden oluşmaktadır. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır.
Materyal: Ölçek, maddelerinin değerlendirilmesine yönelik olarak kendi içinde görüşme yönergesini barındırmaktadır. Hastayla görüşme sırasında ölçeğin üzerinde işaretlenerek doldurulur.

Uygulama için pratik bilgiler:
Uygulama: Ölçeğin doldurulması hastayla görüşmeye, görüşme sırasındaki gözlemlere ve hastanın çevresindeki kişilerden (yakınları, tedavi ekibi vs) alınan bilgilere dayanarak yapılabilir. Uygulama sırasında ölçeğin maddeleriyle ilgili yarı-yapılandırılmış bir görüşme çerçevesinde sorgulama yapılmaktadır. Ancak, bu soruların dışına çıkılarak araştırma olanaklıdır.

Görüşmeci: ilk sporuları yazıldığı gibi sorun. Takdir hakkı için izleme ipuçlarını ya da belirleyicileri kullanın. Aksi belirtilmedikçe zaman sınırı son iki haftadır. 9. v4e son madde tüm görüşme boyunca yapılan gözlemlere dayanır.

Puanlama: Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Toplam puan 0-27 arasında değişir.

Yorumlama: ölçeğin Türkçe için duyarlılık ve özgüllük makalesinde kesme puanının 11/12 olarak kabul edildiği belirtilmiştir.

Uygulayıcı niteliği: psikopatoloji bilmesi gereklidir.

POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (SAPS)

0 = Yok, 1 = Şüpheli, 2 = Hafif, 3 = Orta, 4 = Belirgin, 5 = Şiddetli

Hasta adı: **Tarih:**

VARSANILAR

1. İşitme varsanıları: Hasta, başkalarının duymadığı sesler, gürültüler veya başka sesler duyduğunu bildirir.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

2. Yorumlayıcı sesler: Hasta, davranış ve düşüncelerini yorumlayan sesler duyduğunu bildirir.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

3. Kendi aralarında konuşan sesler: Hasta, iki veya daha fazla kişinin aralarında konuştuklarını duyduğunu bildirir.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

4. Somatik veya dokunma varsanıları: Hasta vucudunda acayip duyumsamalar olduğunu bildirir.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

5. Koku varsanıları: Hasta, başkalarının fark etmediği olağan dışı kokular duyduğunu bildirir.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

6. Görme varsanıları: Hasta, gerçekte var olmayan şekil veya insanlar görür.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

7. Varsanıların bütünsel derecelendirilmesi: Bu derecelendirme varsanının süresi, şiddeti ve hastanın yaşamına olan etkisi göz önüne alınarak yapılmalıdır.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

HEZEYANLAR

8. Kötülük görme hezeyanları: Hasta, kendine yönelik komlo hazırlandığına veya bir yolunun bulunup kendine kötülük yapılacağına inanır.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

9. Kıskançlık hezeyanları: Hasta, eşinin birbaşkası ile ilişkisi olduğuna inanır.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

10. Suçluluk ve günahkarlık hezeyanları: Hasta bazı

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

11. Büyüklük hezeyanları: Hasta, bazı kötü günahlar veya affedilmez suçlar işlediğine inanır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

12. Dinsel hezeyanlar: Hasta, dinsel nitelikli yanlış inançları ile aşırı uğraşır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

13. Somatik hezeyanlar: Hasta, her nasılsa vucudunun hasta, anormal veya değişmiş olduğuna inanır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

14. Alınma düşünceleri ve hezeyanları: Hasta, önemsiz işaret ve olayları üzerine alınır veya özel anlamlar çıkarır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

15. Kontrol edilme hezeyanları: Hasta, duygularının ve karakterinin bazı dış güçlerce kontrol edildiğini hisseder.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

16. Düşünce okunması hezeyanları: Hasta, insanların düşüncelerini okuyabildiği veya düşüncelerini bildiğini hisseder.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

17. Düşünce yayınlanması: Hasta, düşüncelerinin yayınlandığını hisseder, böylece kendisi veya diğerleri bunları duyabilir.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

18. Düşünce sokulması: Hasta, düşüncelerinin kendisine ait olmadığını, dışarıdan aklına sokulduğuna inanır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

19. Düşünce çekilmesi: Hasta, düşüncelerinin kafasından alındığına inanır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

20. Hezeyanların bütünsel derecelendirilmesi: Bu derecelendirme hezeyanın süresi, ısrarlılığı ve hastanın yaşamına olan etkisi göz önüne alınarak yapılmalıdır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

GARİP (BİZAR) DAVRANIŞ

21. Giyim ve görünüş: Hasta, olağandışıtarzda giyinir veya diğer garip şeylerle görünüşünü değiştirir.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

22. Sosyal ve cinsel davranış: Hasta, olağan sosyal normlara göre, uygunsuz şeyler yapabilir. Örn: Ortalıkta masturbasyon yapma.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

23. Saldırgan ve taşkın davranış: Hasta, sıklıkla önceden tahmin edilemeyen saldırgan ve taşkın davranışlar gösterebilir.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

24. Tekrarlayıcı ve basmakalıp (Stereotipik) davranış: Hasta, tekrar tekrar yapmak zorunda olduğu tekrarlayıcı hareketler veya merasimler geliştirebilir.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

25. Garip davranışın bütünsel derecelendirilmesi: Bu derecelendirme, davranış tipi ve sosyal normlardan sapma miktarını yansıtmalıdır.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU

26. Düşüncenin raydan çıkması (Derailment): Fikirlerin bir diziden diğerine dolaylı bağlantılı veya bağlantısız olarak kayıp gittiği konuşma şekli.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

27. Teğetleme (Tangentiality): Dolaylı veya konu dışı tarzda sorulara yanıt verme.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

28. Dikişsizlik (Kelime salatası, Şizofazi): Zaman zaman esas olarak anlaşılmayan konuşma şekli.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

29. Mantık dışılık: Mantıklı olarak izlenemeyen sonuçlar çıkarılan konuşma şekli.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

30. Çevresel konuşma (Circumstantiality): Hedef düşünceye ulaşması çok dolambaçlı olan ve geciken konuşma şekli.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

31. Basınçlı konuşma: Hastanın konuşması hızlı ve durdurulması güçtür. Konuşma miktarı normalden çok fazladır.

(0) (1) (2) (3) (4) (5)

32. Çelinebilir konuşma (Distractible speech): Hasta konuşma akımını kesintiye uğratan yakın uyaranlarca çelinebilir.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

33. Klang çağrışımı: Kelime seçimine anlamsal ilişkilerden çok seslerin yön verdiği konuşma şekli.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

34. Pozitif formal düşünce bozukluğunun bütünsel derecelendirilmesi: Bu bütünsel derecelendirme, anormalliği ve kişinin ilişki kurma yeteneği etkileme derecesini yansıtmalıdır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (SANS)

0 = Yok, 1 = Şüpheli, 2 = Hafif, 3 = Orta, 4 = Belirgin, 5 = Şiddetli

Hasta adı: **Tarih:**

DUYGULANIMSAL DÜZLEŞME VEYA KÜNTLEŞME

1.Değişmeyen yüz ifadesi: Hastanın yüzü cansız görünür ve konuşmasının duygusal içeriğine bağlı olarak beklenenden daha az değişir.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

2. Kendiliğinden hareketlerde azalma: Hastanın kendiliğinden hareketleri çok azalmıştır veya hiç yoktur. Konumunu değiştirmez, ekstremitelerini oynatmaz.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

3. Anlamlı jestlerin yokluğu veya azalması: Hasta fikirlerini ifade etmede bir yardımcı olarak vucut konumunu değiştirmez ve el jestlerini kullanmaz.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

4. Zayıf göz ilişkisi: Hasta göz ilişkisinden kaçınır ve konuşması esnasında bile boşluğa dalgın dalgın bakar.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

5. Duygulanımsal yanıtsızlık: Hasta uyarıldığında gülmez veya gülümsemez.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

6. Uygunsuz duygulanım: Hastanın duygulanımı basit bir biçimde düz veya küntleşmiş olmaktan daha çok uygunsuz veya uyumsuzdur.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

7. Sesteki esnekliğin eksikliği: Hasta normal sesle ilgili vurgu kalıplarını kullanmada başarısızdır ve genellikle monoton bir biçimde konuşur.

(0)　　(1)　　(2)　　(3)　　(4)　　(5)

8. Duygulanımsal düzleşmenin bütünsel derecelendirilmesi: Bu derecelendirme, özellikle yanıtsızlık, göz ilişkisi, yüz ifadesi ve sesteki esneklik başta olmak üzere belirtilerin ayrıntılı şiddeti üstüne yoğunlaşmalıdır.

(0)　　(1)　　(2)　　(3)　　(4)　　(5)

ALOGİA (Düşünce/ Fikir Yoksulluğu)

9. Konuşma yoksulluğu: Hastanın sorulara yanıtları miktar olarak kısıtlıdır;kısa,somut ve özensiz olma eğilimi gösterir.

(0)　　(1)　　(2)　　(3)　　(4)　　(5)

10. Konuşma içeriğinin yoksulluğu: Hastanın yanıtları miktar olarak yeterlidir; fakat muğlak, aşırı somut veya aşırı genelleme eğilimindedir ve çok az bilgi aktarır.

(0)　　(1)　　(2)　　(3)　　(4)　　(5)

11. Blokaj: Hasta, kendiliğinden veya konuştuğu konu hatırlatıldığında, düşünce dizisinin kesintiye uğradığını ifade eder.

(0)　　(1)　　(2)　　(3)　　(4)　　(5)

12.Yanıt süresinde uzama: Hasta soruları yanıtlamak için fazla zamana gereksinme duyar. Bu konu hatırlatıldığında, hastanın sorunun farkında olduğu görülür.

(0)　　(1)　　(2)　　(3)　　(4)　　(5)

13. Alogianın bütünsel derecelendirilmesi: Alogianın çekirdek özellikleri, konuşma ve düşünce içeriğinin yoksulluğudur.

(0)　　(1)　　(2)　　(3)　　(4)　　(5)

AVOLUTİON - APATİ/ İRADESİZLİK - İLGİSİZLİK (İnisiyatif veya hedefin olmaması)

14. Öz bakımı ve temizlik: Hastanın elbiseleri dökük saçık yada kirli olabilir, saçları yağlanmış, kendisi temizlenmemeye bağlı kokuyor olabilir.

(0)　　(1)　　(2)　　(3)　　(4)　　(5)

15. İş veya okulda sebatsızlık: Hastanın iş arama ve sürdürmede, okul ödevlerini tamamlamada, evi temizlemede güçlükleri vardır. Eğer hasta bulunuyorsa, örneğin toplu oyun oynama gibi koğuş etkinliklerini sürdüremez.

(0)　　(1)　　(2)　　(3)　　(4)　　(5)

16. Fiziksel anergia (Hareketsizlik): Hasta fiziksel olarak hareketsiz olma eğilimindedir. Saatlerce oturabilir ve hiçbir kendiliğinden hareket göstermez.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

17. İradesizlik / İlgisizliğin bütünsel derecelendirilmesi: Eğer özellikle belirgin ise, asıl ağırlık bir veya iki önemli belirtiye verilmelidir.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

ANHEDONİ - ASOSYALLİK / ZEVK ALAMAMA - TOPLUMSAL İLİŞKİ KURAMAMA

18. Oyalanıcı ilgi ve etkinlikler: Hastanın ilgileri çok az veya hiç yoktur. Bu ilgilerin hem niteliği hem de niceliği dikkate alınmalıdır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

19. Cinsel ilgi ve etkinlikler: Hasta, cinsel ilgi ve etkinlikte bir azalma gösterebilir veya etkin olduğunda da zevk almada bir azalma vardır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

20. Yakınlık ve dostluk kurma yeteneği: Hasta, özellikle karşı cins ve ailesiyle başta olmak üzere yakın veya dostça ilişkiler kurmada bir yetersizlik sergiler.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

21. Arkadaş ve akranları ile ilişkiler: Hastanın çok az arkadaşı vardır veya hiç yoktur. Bütün zamanını yalnız geçirmeyi tercih eder.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

22. Anhedoni – Asosyalitenin bütünsel derecelendirilmesi: Bu derecelendirme hastanın yaşı, aile durumu vb.durumları da hesaba katarak ayrıntılı şiddeti yansıtmalıdır.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

DİKKAT

23. Sosyal dikkatsizlik: Hasta ilgisiz görünür. Uyuşturucu madde etkisindeymişçesine bir görünüm içindedir.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

24. Zihinsel durum testleri esnasında dikkatsizlik: Yedi (7) rakamıyla yapılan seri testleri (en az beş çıkarma işlemi olmalı) ve 'Dünya ' kelimesini geriye doğru harf harf okuma testi.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

25. Dikkatin bütünsel derecelendirilmesi: Bu derecelendirme, klinik olarak ve testler açısından hastanın ayrıntılı yoğunlaşmasını değerlendirmelidir.

(0) **(1)** **(2)** **(3)** **(4)** **(5)**

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

ŞİZOFRENİDE İLAÇ TEDAVİSİ ETKİNLİĞİ ÖLÇEĞİ

GÖRÜŞMENİN BAŞLANGICI:

A-YARI YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME:

İyi tanımadığınız bir hasta ile görüşme yaparken, başlangıçta genel bilgilerle ilgili bir kaç soru sormakta fayda vardır.

Önerilen başlama sözleri:

"İnsanların ilaç alımına ilişkin tutumunu öğrenmeye çalışıyorum. İnsanların ilaç almak istemelerinde ve istememelerinde neyin etkili olduğunu öğrenmek istiyorum.
Fakat size fikrinizi sormadan önce bir kaç genel soru sormak istiyorum."

1-Yaşam koşulları (yalnız, aile, akraba, başka bir yerde kalan):

2-Tedavi şekli:

3-Tedavi biçimi (kullanılan antipsikotik, IM, PO, diğer ilaçlar, doz, sıklık, tedavi süresi):

4-Hastanın tüm tedavi ve ilaçlara karşı tutumu (olumlu, olumsuz, zorla, kendi isteğiyle):

5-Ailenin veya bakıcının ilaçlara ve tedaviye karşı tutumu.:

B-YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME

"Şimdi size ilaçları niye almak istediğinize dair birkaç soru sormak istiyorum. Burada doğru veya yanlış yoktur. Yalnızca sizin düşünceniz vardır. Ne doktorunuzun ne de ailenizin düşüncesi ile ilgilenmiyorum. Ben yalnızca sizin fikrinizle ilgileniyorum."

"İlaçlarınızı almak için istekli oluşunuzun esas nedenleri nelerdir ?"
"Başkalarının kendi ilaçlarını almada istekli oluşları ile ilgili bazı nedenler sayacağım.
Lütfen siz de, bu son ay içerisinde bu nedenlerden hangilerinin sizin ilaçlarınızı almada isteğinizi etkilemiştir bana söyleyin."

Eğer hasta son bir haftadır ilaçları kullanmada isteksizse, bu son bir ay içerisinde ve yakın zaman içerisinde ilaçları kullanmayı kesmişse 2. bölümden başlayın.

İlk **7 soru** birinci bölüm, **8. sorudan** itibaren ikinci bölümdür.

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

Puanlama Tablosu:
0 = Yok
1 = Hafif
2 = Orta
3 = Şiddetli
9 = Değerlendirilemeyen

Bölüm 1: İlaç almayı istemenizin nedenleri.
"İlaç kullanmak istemenizin nedeni nedir?"

1-İLAÇ ALIMINDAKİ GÜNLÜK KAR
İlaçların kendinizi iyi hissetmenize etkili olduğuna inanıyor musunuz?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

2-REÇETEYİ YAZAN DOKTORLA OLUMLU İLİŞK İ
İlaçlarınızı kullanmada reçetenizi yazan doktorun etkili olduğuna inanıyor musunuz?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

3-TERAPİSTLE OLUMLU İLİŞKİ
İlaçlarınızı kullanmada terapistinizle olan ilişkinizin etkisi olduğuna inanıyor musunuz?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

4-OLUMLU AİLE İNANCI
İlaçlarınızı kullanmak istemenizde bir arkadaşınızın veya aile içerisindeki birisinin sizin ilaçları kullanmanız gerektiğine ilişkin inancının etkisi olduğuna inanıyor musunuz?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

5-TEKRARI ÖNLEME
İlaçlarınızı, hastalığınızı veya belirtilerinin geri dönmesini engellediğine inandığınız için mi kullanmak istiyorsunuz ?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

6- BASKI
İlaçlarınızı kullanmanız kullanmanız için yapılan baskı ve zorlanmadan mı kaynaklanıyor?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

7-HASTANEYE YATIRILMA KORKUSU
İlaçlarınızı kullanmak istemenizde tekrar hastaneye yatırılmaktan korkmanızın rolü var mı?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

Bölüm 2: İlaç almayı istememenizin sebepleri.
İlaçlarınızı devamlı kullandığınız halde bazen kullanmak istemediğiniz veya almak zorunda olmadığınızı düşündüğünüz zamanlar olabilir. Özellikle bu ay içinde ilaçları almak istememenizin veya zorunlu olarak almayı arzu etmemenizin esas nedenleri nelerdir?
Şimdi size diğer insanların kendi ilaçlarını almak istememeleri ile ilgili bazı nedenleri sayacağım. Lütfen siz de bana size uygun gelenleri belirtiniz.
"İlaç kullanmak istememenizin nedenleri nelerdir?"

8-İLAÇ ALIMINDA GÜNLÜK KARA İNANMAMA
İlaçları kullanmak istememenizin nedeni, ilaçların kendinizi iyi hissetmenize yardımcı olduğuna inanmamanız mıdır?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

9-KLİNİSYEN İLE OLUMSUZ İLİŞK İ
İlaçları kullanmak istememenizde reçeteyi yazan doktor ile olan ilişkinizin rolü var mı?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

10-TERAPİSTİLE OLUMSUZ İLİŞK İ
İlaçlarınızı kullanmak istememenizde terapistinizle olan ilişkinizin etkisi olduğuna inanıyor musunuz ?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

11-DOKTORLARINIZDAN BİRİNİN KARŞI OLMASI
İlaçları kullanmak istememenizde doktorlarınızdan birinin sizin ilaçları kullanmamanız gerektiğine ilişkin inancının mı etkili olduğunu düşünüyorsunuz?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

12-AİLENİN KARŞI OLMASI
İlaçları kullanmak istememenizin nedeni, düşüncesine değer verdiğiniz birinin ilaçlarınızı kullanmamanız gerektiğine dair inancından mı kaynaklanıyor ?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

13-İLAÇLARI KULLANMADAKİ ZORLUK
İlaçları kullanmak istememenizin nedeni randevularınıza gidememe veya ilaçlarınızı almadaki zorluklarınızdan mı kaynaklanıyor?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

14-HASTALIK İLE İLGİLİ UTANÇ
İlaç kullanmamanızın nedeni onları kullanmaktan utanmanız mıdır ?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

15-MALİ PROBLEMLER
İlaçları kullanmadaki isteksizliğinizin nedeni tedavi ve ilaç masraflarınızı karşılamaya yetecek kadar paranız olmamasından mı kaynaklanıyor ?
0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

16-MADDE BAĞIMLILIĞI
İlaç kullanmadaki isteksizliğinizin nedeni diğer ilaçları ve alkol kullanmayı tercih etmeniz midir ?

0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

17-HASTALIĞIN YALANLANMASI
İlaçları kullanmak istememenizin nedeni sizde bir ruhsal rahatsızlığın olmadığına dair inancınız mıdır ?

0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

18-İLAÇLARI KULLANMAYI LÜZUMLU GÖRMEME
İlaçlarınızı kullanmak istememenizin nedeni şu anda ilaç kullanmanıza gerek olmadığına dair inancınız mıdır?

0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

19-YAN ETKİLERİN İN RAHATSIZLIĞI
İlaçlarınızı kullanmak istememenizin nedeni yan etkilerinin sizi çok rahatsız etmesi midir ?

0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

20-HASTANEDE KALMA İSTEĞİ
İlaçları kullanmak istememenizin nedeni kendinizi hastanede çok rahat hissetmenizden mi kaynaklanıyor?

0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 9 ❑

Hastanın Adı, Soyadı:	**Tarih:**
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	**Değerlendirici:**

ANORMAL İSTEMSİZ HAREKETLER ÖLÇEĞİ (AİHÖ)
ABNORMAL INVOLUNTARY MOVEMENT SCALE (AIMS)

Direktifler: Derecelendirmeyi yapmadan önce muayene yönteminin tümünü inceleyiniz, gözlenen belirtilerden en şiddetli olanı işaretleyiniz.	**0 :** Hiç yok **1 :** Minimal, normalin üst sınırı **2 :** Hafif **3 :** Orta **4 :** Şiddetli

YÜZ VE AĞIZ HAREKETLERİ	**1. Yüz İfade Kasları** Örnek: Alın, göz kapakları, periorbital alan ve yanakların hareketleri; göz kırpma, gülümseme, yüz buruşturma	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
	2. Dudaklar ve ağız çevresi Örnek: Ağız buruşturma, dudak bükme, ağız şapırdatma gibi	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
	3. Çene Örnek: Isırma, dişleri sıkma, ağız açma, yan hareketler	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
	4. Dil Yalnızca ağız içi ve ağız dışı hareketlerdeki artmayı derecelendiriniz, hareketleri yapabilme yetersizliğini değil	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
KOL VE BACAK HAREKETLERİ	**5. Üst kısım (Kollar, el bilekleri, eller, parmaklar)** Koreik hareketler (hızlı, amaçsız, düzensiz, kendiliğinden olanlar), atetoid hareketler (yavaş, düzensiz, karmaşık, yılanvari olanlar) derecelendirilir. Tremor dahil EDİLMEZ (yani tekrarlayıcı, düzenli ve ritmik olanlar).	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
	6. Alt kısım (Bacaklar, dizler, ayak bilekleri ve parmaklar) Örnek: Dizlerin dışa hareketi, ayak vurma, düşük topuk, ayakların kıvrılması, çarpık basma gibi.	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
GÖVDE HAREKETLERİ	**7. Boyun, omuzlar, kalçalar** Örnek: Sallanma, kıvrılma, kıvranma, pelvis dönüklüğü gibi	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**

GENEL YARGI	**8. Anormal hareketlerin şiddeti**	Hiç yok, normal Minimal Hafif Orta Şiddetli	0 1 2 3 4
	9. Anormal hareketlerden dolayı beceri kaybı	Hiç yok, normal Minimal Hafif Orta Şiddetli	0 1 2 3 4
	10. Hastanın bu anormal hareketlerin farkında olup olmadığı Yalnızca hastanın bildirimini değerlendiriniz.	Farkında değil	0
		Farkında, sıkıntıda değil	1
		Farkında, hafif sıkıntıda	2
		Farkında, orta sıkıntıda	3
		Farkında, şiddetli sıkıntıda	4
DİŞ DURUMU	**11. Halen diş ve / veya diş protezi ilgili bir sorunu var mı?**	Hayır	
		Evet	
	12. Hasta genellikle diş protezi mi kullanır?	Hayır	
		Evet	

Toplam Sayı:

MUAYENE YÖNTEMİ

Muayeneye başlamadan önce ve muayeneyi tamamladıktan sonra, hastayı istirahat
halindeyken fark ettirmeksizin gözlemleyiniz (örneğin bekleme odasında).

Muayene için kolları olmayan, sert bir sandalye kullanılmalıdır.

1. Hastaya ağzında herhangi bir şey olup olmadığını sorunuz (sakız,şeker vb.), eğer varsa çıkarttırınız.
2. Hastaya dişlerinin şimdiye kadarki durumunu sorunuz. Diş protezi kullanıyor mu? Şimdi diş ve diş protezlerinden bir sorunu var mıdır?
3. Hastaya, ağzında, yüzünde, ellerinde veya bacaklarında kendiliğinden hareketlerindikkatini çekip çekmediğini sorunuz. Yanıtı evet ise tanımlamasını isteyiniz ve genellikle bu durumun kendisini ne derece rahatsız ettiğini veya etkinliğini ne derece bozduğunu öğreniniz.
4. Hastayı, elleri dizlerinde, bacakları hafifçe ayrık ve ayakları döşemeye basacak şekilde sandalyeye oturtunuz. (Bu pozisyonda bedenini hareketleri açısından inceleyiniz).
5. Hastadan, kolları desteksiz olarak yukarı kalkık duracak biçimde oturmasını isteyiniz; erkeklerde bacakların arasında, kadınlarda ve elbise giyenlerde dizlerin hizasında duracak pozisyonda elleri ve diğer beden bölgelerini inceleyiniz.
6. Hastadan ağzını açmasını isteyiniz (dili ağız içinde serbestçe inceleyiniz). Bunu iki kez tekrarlayınız.
7. Hastadan dilini çıkartmasını isteyiniz (Dil hareketlerindeki anormallikleri inceleyiniz). Bunu da iki kez tekrarlayınız.
8. Hastadan her parmağı ile baş parmağına 10-15 saniye süreyle çabuk çabuk dokunmasını isteyiniz. Önce sağ sonra sol el için bu işlemi yaptırınız (yüz ve bacak hareketlerini de izleyiniz).
9. Hastanın her iki koluna ekstansiyon ve fleksiyon yaptırınız (Değerlendirme formuna rijidite sayısını yazınız).
10. Hastadan ayağa kalkmasını isteyiniz (profili inceleyiniz, bütün beden alanlarını kalçalar dahil yeniden gözden geçiriniz).
11. Hastadan avuçları aşağıya gelecek şekilde öne uzatmasını isteyiniz (gövdeyi, bacakları ve ağzı inceleyiniz).
12. Hastayı birkaç adım yürütünüz, geri döndürüp sandalyeye doğru tekrar yürütünüz (ellerini ve yürüyüşünü inceleyiniz). Bunu iki kez tekrarlayınız.

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	**Değerlendirici:**

BARNES AKATİZİ ÖLÇEĞİ (BARS)

Hasta otururken ve ayakta doğal konuşma sırasında gözlenmelidir, her bir pozisyon için en az iki dakika gerekir. Diğer durumlarda gözlenen belirtiler de, örneğin serviste herhangi bir faaliyet yaparken ortaya çıkanlar, ayrıca değerlendirilmelidir. Ardından, öznel fenomenler doğrudan sorgulamayla ortaya çıkarılmalıdır.

1. NESNEL (OBJEKTİF) (0-3)

1 =	Karakteristik huzursuz hareketlerin; otururken ayaklar ve bacakların yerinde duramaması ya da bir bacağın sallanması ve/veya ayaktayken yerinde sayma hareketleri veya bir nokta üzerinde yürüme vardır fakat, hareketler gözlenen zamanın yarısından daha az bir zamanda bulunur.
2 =	Gözlenen fenomen 1. maddede tarif edildiği gibidir fakat, hareketler gözlenen zamanın en az yarısı kadar bir zamanda bulunur.
3 =	Hasta gözlenen süre boyunca sürekli olarak karakteristik huzursuz hareketler ile meşguldür ve/veya oturur durumda kalamaz veya ayaktayken yürümeden ya da adımlamadan duramaz

ÖZNEL (SUBJEKTİF)

2. HUZURSUZLUĞUN FARKINDA OLMAK (0-3)

0 =	İç huzursuzluğu yoktur
1 =	Spesifik olmayan iç huzursuzluğu hissi
2 =	Hasta bacaklarını hareket ettirmeden tutamayacağının farkındadır veya hareketsiz durması istendiğinde, ayaklarını hareket ettirme isteği ve/veya iç huzursuzluğu yakınmaları artar
0 =	Hasta çoğu zaman hareket etmek için yoğun bir zorlanma hissettiğinin ve/veya yürümek ya da adımlamak için kuvvetli bir arzu duyduğunun farkındadır

3. HUZURSUZLUĞA BAĞLI RAHATSIZLIK (0-3)

0 =	Rahatsızlık yoktur
1 =	Hafif
2 =	Orta
3 =	Şiddetli

4. AKATİZİNİN AYRINTILI KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ (0-5)

0 =	Yok. Huzursuzluğun farkında olduğuna dair bir belirti yoktur. İç huzursuzluğu ya da ayaklarını hareket ettirme için zorlantılı bir arzu duyduğuna dair öznel bir açıklama olmadığı halde karakteristik akatizi hareketleri varsa, psödoakatizi olarak sınıflandırılmalıdır.
0 =	Kuşkulu. Spesifik olmayan iç gerilimi ve huzursuz hareketler.
1 =	Hafif akatizi. Hareketsiz durması istendiğinde kötüleşen ayaklardaki huzursuzluğun ve/veya iç huzursuzluğunun farkında olma. Huzursuz hareketler vardır. Fakat akatizinin karakteristik huzursuz hareketlerinin gözlenmesi gerekmez. Bu durum rahatsızlık yaratmaz ya da çok az rahatsızlık yaratır.
3 =	Orta derecede akatizi. Yukarda hafif akatizide tarif edildiği gibi huzursuzluğun farkındadır ve buna ek olarak ayaktayken yerinde sayma hareketleri gibi huzursuz hareketler bulunur. Hastalar bu durumu rahatsız edici bulurlar.
4 =	Belirgin akatizi. Yürümek ya da adımlamak için zorlu bir arzu içeren öznel bir huzursuzluk. Bununla birlikte, hasta en az beş dakika oturur durumda kalabilir. Durum açıkça rahatsız edicidir.
5 =	ªiddetli akatizi. Hasta çoğunlukla bir aşağı bir yukarı gezinmek için kuvvetli bir zorlanma tanımlar. Birkaç dakikadan fazla oturamaz ya da yatamaz. Yoğun huzursuzluk ve uykusuzluk ile birlikte sürekli huzursuzluk hali.

Barnes Akatizi Ölçeği Sayfa 1/1

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (KPDÖ)
BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS)
18 İTEMLİ MODİFİYE TANIMLI FORM

			Puan
1. BEDENSEL YAKINMA	(0-4)	D	☐
2. ANKSİYETE (RUHSAL)	(0-4)	D	☐
3. DUYGUSAL GERİ ÇEKİLME	(0-4)	Ş	☐
4. DÜŞÜNCENİN DAĞINIKLIĞI	(0-4)	Ş	☐
5. KENDİNİ YERME VE SUÇLULUK DUYGULARI	(0-4)	D	☐
6. ANKSİYETE (BEDENSEL)	(0-4)	D	☐
7. ÖZGÜL MOTOR BOZUKLUKLAR	(0-4)	Ş	☐
8. ABARTILMIŞ BENLİK DEĞERİ	(0-4)	Ş	☐
9. DEPRESİF MİZAÇ	(0-4)	D	☐
10. DÜŞMANLIK (HOSTİLİTE)	(0-4)	Ş	☐
11. ŞÜPHECİLİK	(0-4)	Ş	☐
12. VARSANILAR	(0-4)	Ş	☐
13. PSİKOMOTOR YAVAŞLAMA	(0-4)	D	☐
14. İŞBİRLİĞİNE GİRMEME	(0-4)	Ş	☐
15. GARİP DÜŞÜNCE İÇERİĞİ	(0-4)	Ş	☐
16. KÖRLEŞMİŞ VEYA UYGUNSUZ DUYGULANIM	(0-4)	Ş	☐
17. PSİKOMOTOR AKTİVİTE ARTIŞI	(0-4)	Ş	☐
18. YÖNELİM BOZUKLUĞU VE KONFÜZYON	(0-4)	Ş	☐
ŞİZOFRENİ DÜŞÜNDÜREN İTEMLERİN TOPLAMI			☐
DEPRESYON DÜŞÜNDÜREN İTEMLERİN TOPLAMI			☐
TOPLAM PUAN (Ş+D)			☐

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)
18 Maddeli Orijinal Form

Sayfa 1/1

2. ANKSİYETE (RUHSAL)

Bu madde gerginlik, huzursuzluk, endişe, tedirginlik, korku, kuruntu ve zorlukla kontrol altına alınabilen dehşet duygusunu belirler. Hastanın anksiyete deneyimi ("psişik" veya "merkezi" anksiyete görüntüsü) ile, gözlenebilen, yani tremor, terleme gibi fizyolojik ("periferik") anksiyete belirtileri arasında ayırım yapmak çok defa güçtür. Hastanın, endişe, kararsızlık, tedirginlik ve dehşet deneyimini yani ruhsal ("merkezi") anksiyetesini belirtmesi çok önemlidir.

- **0:** Hasta alışılmıştan daha tedirgin veya huzursuz değildir.
- **1:** Hastanın alışılmıştan daha tedirgin veya huzursuz olduğu kuşkuludur.
- **2:** Hasta, kontrol altına alabilmede güçlük çektiği anksiyete, kuruntu veya huzursuzluk durumunu ifade etmekte bunlar; fakat nisbeten önemsiz konulara ilişkin olduğu için, hastanın günlük yaşamını etkilememektedir.
- **3:** Gelecekte ortaya çıkabilecek önemli zararlar ve zedelenmelerin yoğun endişesi nedeniyle, anksiyete ve tedirginliği kontrol altına altına almak daha da güçtür. Örneğin anksiyete, panik, yani ağır dehşet duygusu halinde yaşanabilir. Bu durum, zaman zaman hastanın günlük yaşamını olumsuz etkilemektedir.
- **4:** Dehşet duygusu çok sık ortaya çıkmaktadır ve hastanın günlük yaşamını belirgin bir şekilde etkileyip, bozmaktadır

3. DUYGUSAL GERİ ÇEKİLME

Bu madde hasta ile görüşme esnasındaki duygusal temasın (kontakt) iç gözleme dayalı olarak değerlendirilmesini içerir. Bu özelliği ile madde 16'daki (körleşmiş veya uygunsuz duygulanım) değerlendirmeye yani geçen üç gün boyunca hastanın, diğer kişiler ile temasının (kontakt) retrospektif olarak değerlendirilmesine zıttır.

- **0:** Normal duygusal ilişki.
- **1:** Bazen (veya müphem) duygusal l mesafe vardır.
- **2:** Duygusal tepkiler azalmıştır, örneğin göz temasının biraz azalması
- **3:** Duygusal tepkiler çok sınırlıdır, örneğin ara sıra göz temasının yetersiz olması.
- **4:** Duygusal temas belirgin bir şekilde azalmış veya hemen hemen yok gibidir, örneğin göz göze gelmekten kaçınma gibi.

4. DÜŞÜNCENİN DAĞINIKLIĞI

Sözel anlatımdaki bazı belirsizliklerden, sözel üretimdeki tam bir dağınıklığa

kadar, düşünce sürecinde varolan bozuklukları gösterir.

0: Düşüncede dağınıklık yok.
1: Düşünce bazı belirsizlikler ile karakterizedir, fakat konuşma dilbilgisi kurallarına uygundur.
2: Düşüncede orta derecede bozukluk vardır. Sözcükler birbirine, dilbilgisi kurallarına göre; alışılmadık biçimde ve özel tarzda bağlanmaktadır, ya da iletişimden elde edilen bilgi "boş" görünüyor
3: Düşünce dağınıklığı belirgindir. Bazen hastanın anlaşılmasında güçlük çekilmektedir, neolojizm veya blokaj görülebilir.
4: Düşüncedeki dağınıklık aşırı derecededir. Konuşmanın yalnızca bazı parçaları anlaşılabilmektedir.

5. KENDİNİ YERME VE SUÇLULUK DUYGULARI

Bu madde suçluluk duyguları beraberinde kendine olan güvenin azalmış olmasını kapsar.

0: Kendini küçük görme ve suçluluk duygusu yok.
1: Suçluluk duygusu olup olmadığı şüphelidir. Hasta sadece hastalığı sırasında, hastalığı dolayısıyla iş yapamadığı için, iş arkadaşlarına veya ailesine yük olmakta olduğu gerçeğini dile getirmektedir.
2: Hasta, hastalıktan önceki devrelerde olmuş olan ufak tefek hatalarını, başarısızlıklarını hatırlamakta ve görevlerini yapamamış olduğu için kendini yermektedir.
3: Hasta kendini ileri derecede suçlu hissetmektedir ve çektiği bu acılarını daha önceki suçlarının bir cezası olarak nitelemektedir. Bu gruba giren hastalar entelektüel düzeyde, durumlarının köksüz olduğunu yani suçluluğun öznel olduğunu görebilirler.
4: Suçlu olduğuna dair fikri sabitleşmiş olup, aksine ileri sürülen hiçbir kanıt kabul edilmemektedir, paranoid fikirler de ortaya çıkabilir.

6. ANKSİYETE (BEDENSEL)

Bu madde görüşme sırasında varolan anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtileri içerir. Anksiete duygusunun tümü, burada değil, madde 2'de derecelendirilmelidir.

0: Hastada anksiyeteye eşlik eden bedensel öğeleri alışılagelmişten ne daha az, ne de daha çoktur.
1: Hasta, karnından rahatsız olduğu veya titreme - terleme gibi hafif belirtilerden ara sıra yakındığını belirtmektedir. Ama tanımlamaları belirsiz ve kuşkuludur.

2: Hasta zaman zaman karın rahatsızlığı, titreme, terleme vb. belirtilerden yakınmaktadır. Bu belirti ve bulgular açıkça tanımlanabilmekte, fakat hastanın düşkünleşmesine yol açmamaktadır.
3: Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler çok belirgindir ve bazen çok endişe yaratır.
4: Anksiyetenin fizyolojik belirti ve bulguları şiddetli ve belirgindir, sıklıkla hastayı düşkünleştirir.

7. ÖZGÜL MOTOR BOZUKLUKLAR

Burada,postürdeki eksantrik görünümlerden, ciddi katatonik ajitasyona kadar uzanan, değişik derecelerdeki motor davranış bozuklukları yer alır.
0: Yok.
1: Hafif veya görüşme sırasında kuşkulu olarak var.
2: Orta derecede. Görüşme sırasında çok defa gözlenir.
3: Şiddetli. Motor anormallikler süreklidir, zaman zaman kesilebilir.
4: Çok şiddetli, dirençli, kontrol altına alınamayan motor anormallikler vardır, görüşmeyi yapmak güçtür.

8. ABARTILMIŞ BENLİK DEĞERİ

Bu maddede, belirgin bir kendini beğenme veya hoşnutluktan, büyüklük sanrılarına kadar uzanan değişik derecelerdeki abartılmış benlik düşünceleri yer alır.
0: Benlik değeri normal
1: Benlik değerinde hafif veya şüpheli bir artma var, örneğin olağan becerilerini
abartmakta.
2: Benlik değerindeki artış orta derecede, alışılagelmiş becerilerini devamlı olarak abartmakta veya olağanüstü yetenekleri ima etmektedir.
3: Olağanüstü yeteneklere, kudrete veya bilimsel, dinsel vb. bilgilere sahip olduğunu ileri sürmekte, fakat kısa bir süre için düzeltilebilmektedir.
4: Düzeltilemeyen büyüklük fikirleri vardır.

9. DEPRESİF MİZAÇ

Bu madde, hüzün, depresyon, çaresizlik ve umutsuzluğun sözel veya sözel olmayan bildirimini kapsar.
0: Normal mizaç.
1: Hastanın her zamankinden daha ümitsiz veya hüzünlü olduğu

kuşkuludur, hasta, alışılagelmişten daha üzgün olduğunu müphem bir biçimde belirtmektedir.

2: Hasta hoş olmayan deneyimleri ile daha açık bir şekilde meşguldür,ama yine de ümitsiz ve çaresiz değildir.

3: Hasta depresyonun sözel olmayan işaretlerini açıkça göstermekte ve/veya zaman zaman çaresizliğin ve ümitsizliğin esiri olmaktadır.

4: Hastanın ümitsizlik veya çaresizlik konularındaki atıflarının veya aynı konudaki sözel olmayan işaretlerin görüşmeyi kaplaması ve hastanın dikkatinin bunlardan uzaklaştırılamaması.

10. DÜŞMANLIK (HOSTİLİTE)

Hastanın görüşmeci dışındaki diğer kişilere karşı düşmanca duygularının sözel ifadesini veya eylemlerini gösterir. Bu madde, önceki üç günün retrospektif değerlendirilmesidir. Görüşme sırasındaki biçimsel temasın değerlendirildiği madde 14'ten (işbirliği etmeme) ayırt ediniz.

0: Sabırsızlık, huzursuzluk, eleştiricilik ya da düşmanlık işareti yoktur.

1: Kimi zaman sabırsız veya huzursuz, ama denetimli.

2: Orta derecede sabırsız veya huzursuz, fakat kışkırtma tolere edilebilir.

3: Sözel düşmanlığı tehlikeli olabilir, fiziksel tahripkarlıkta bulunabilir, fakat yatıştırılabilir.

4: Açık fiziksel şiddet ile birlikte aşırı düşmanca tavır. Fiziksel olarak yıkıcı eylemlerde bulunur.

11. ŞÜPHECİLİK

Bu madde, başkalarına güvensizlikten, renkli kötülük görme sanrılarına kadar olan çeşitli derecelerdeki şüphecilik, güvensizlik ve yanlış yorumlamaları gösterir.

0: Yok.

1: Müphem alınma fikirleri. Başkalarının kendisi hakkında konuştuğundan, kendisine güldüğünden kuşkulanma eğilimi. "Bazı şeylerin döndüğü" hissi. İkna etme çabalarına tepki gösterebilir, bu nedenle de bunların alınma fikri mi sanrı mı olduğu kuşkuludur.

2: Müphem alınma fikirlerine ek olarak sistematize olmayan kötülük görme sanrıları. Birileri kötü amaçlar taşıyor olmalı, TV ve gazeteler bir şeyler ima ediyor olabilirler. Ancak deneyimler hala "sanki" deyimi ile dile getirilmektedir.

3: Sistemli sanrılar vardır, ikna edilmesi güçtür.

4: Renkli, sistematize, düzeltilmesi olanaksız kötülük görme sanrıları vardır.

12. VARSANILAR

Uygun dış uyaran olmaksızın ortaya çıkan duyumsal algılamaları gösterir. Varsanı deneyimleri son üç gün içinde bulunmalı ve hipnogojik varsanılar dışlanmalıdır. Ayrıca varsanılar bilinç bulanıklığı durumlarında (delirium) ortaya çıkmış olmamalıdır.

0: Yok
1: Hafif veya belli belirsiz derecede, Hipnogojik varsanılar veya izole, elamanter varsanılar (gürültüler duyma, ışıklar görme gibi).
2: Ara sıra fakat tam gelişmiş varsanılar vardır (sesler duyma, şekiller görme), ama davranışı etkilemezler.
3: Ara sıra ortaya çıkan ve davranışı etkileyen varsanılar.
4: Varsanılı deneyimler, az veya çok devamlı bir şekilde davranışları etkilemektedir.

13. PSİKOMOTOR YAVAŞLAMA

Çağrışımların hızı, verbalize düşünce yeteneğindeki psikomotor aktivite azalmasını gösterir. Motor yavaşlama belirtileri postür, jest ve yüz ifadesini kapsar.

0: Normal motor ve sözel etkinlik, uygun yüz ifadesi.
1: Konuşma hızı hafif veya kuşkulu bir şekilde azalmış, yüz ifadesi hafif veya kuşkulu bir şekilde eksilmiştir.
2: Konuşma hızı açıkça yavaşlamıştır, konuşmada kesilmeler vardır, jestler azalmış, adımlar yavaşlamıştır.
3: Görüşme uzun bloklar ve kısa yanıtlar nedeniyle uzamıştır, tüm hareketler çok yavaşlamıştır.
4: Görüşme tamamlanamayabilir, yavaşlama stupora yakındır (veya stupor düzeyindedir).

14. İŞBİRLİĞİNE GİRMEME

Hastanın görüşme ortamına ve görüşmeciye karşı tavırlarının ve tepkilerinin değerlendirilmesidir. Bu özellik, son üç gün içinde, diğer kişiler ile işbirliği etmemeyi kapsayan madde 16'nın (düşmanlık) zıttıdır.

0: İşbirliğinde doğal tavır.
1: Görüşme ortamında aşırı resmi ve tedbirli tavır takınma, yanıtları kısa tutma.
2: Orta derecede direnç. Sorulara kaçamak cevaplar veya itiraz. Hasta görüşmeciye karşı belirgin düşmanca tutum içindedir.

3: Belirgin direnç vardır. Hasta ilgisiz yanıtlar verir ya da soruları cevaplamayı reddeder. Açıkça düşmanca bir tavır içindedir. Görüşmeyi tamamlamak mümkün olmaz.
4: Görüşmek imkansızdır. Hasta görüşme ortamında bulunmayı reddeder.

15. GARİP DÜŞÜNCE İÇERİĞİ

Bu madde, hastanın konuşma içeriği ile ilgilidir; madde 4'te derecelendirilen (düşüncenin dağınıklığı) lisanın dağınıklığı ile ilgili değildir. Bu madde ile; aşırı değer verilen fikirlerden, çeşitli düzeylerdeki sanrısal fikirlerekadar olan garip düşünce içerikleri derecelendirilir. "Büyüklük sanrıları"nın madde 8'de (abartılmış benlik saygısı), "suçluluk sanrıları"nın madde 5'te (suçluluk duygusu) ve "kötülük görme sanrıları"nın madde 11'de (şüphecilik) derecelendirildiğine dikkat edilmelidir. Burada özel ilgi; kontrol edilme, etkilenme veya depersonalizasyon sanrıları, patolojik kıskançlık, cinsel sanrılar veya dinsel sanrılar üzerinedir. Sadece hastanın zihnini meşgul eden veya davranışlarını etkileyen ve belirgin olarak dışa vurulan garip düşünce içeriği derecelendirilmelidir.

0: Yok.
1: Hafif veya kuşkulu derecede (örneğin aşırı değerlendirilmiş fikirler).
2: Orta derecede (örneğin kısmen sanrısal nitelikte olmasına rağmen, düşüncelerin "sanki" şeklinde ifade edilmesi).
3: Düşünce içeriğinin büyük bir kısmını sanrılar oluşturmaktadır ve ara sıra davranışı da etkilemektedir.
4: Aşırı yoğunluktaki sanrılar, düşünce içeriğini ve davranışları belirlemektedir.

16. KÖRLEŞMİŞ VEYA UYGUNSUZ DUYGULANIM

Yas, mutluluk veya kızgınlık gibi normal duygusal tepkileri göstermedeki ve motivasyondaki azalmayı belirtir. Sözel veya sözel olmayan yollar ile ifade edilen duygular, durumu veya düşünce içeriği ile açıkça uyuşmamaktadır. Bu madde de geçen son üç gün içindeki diğer kişilerden duygusal geri çekilmeyi belirlemek içindir. Görüşme sırasındaki duygusal ilişki kurma güçlüklerini içeren madde 3'ten (duygusal geri çekilme) ayırt edilmelidir.

0: Normal coşkusal tepkiler ve sokulganlık.
1: Coşkusal tepkiler seyrek veya kuşkulu olarak uygunsuzdur. Örneğin, yeni kişiler ve yakın tanıdıklar ile birlikte olmaya daha az istek ve beceri gösterme.
2: Belirgin düz duygulanım. Hastanın evinden uzaktayken insanlar ile (iş

arkadaşı, hastalar, servis personeli gibi) tartışma ve yakın bağlantı kurma ihtiyacını duymaması ve bu becerisindeki belirgin azalma.

3: Duygusal olarak arkadaşlarına ve ailesine yakın olmaya karşı ilgisiz ve apatiktir.

4: Hasta duygusal olarak sönüktür veya gösterdiği duygusal tepkiler içinde bulunduğu duruma ya da düşünce içeriğine uygun değildir. Herhangi bir insani ilişkide bulunma duygusu olmaksızın, tam bir izolasyon içindedir.

17. PSİKOMOTOR AKTİVİTE ARTIŞI

Psikomotor etkinlik düzeyindeki yükselmeyi gösterir.

0: Normal motor etkinlik. Uygun yüz ifadesi, normal sözel etkinlik.

1: Motor etkinlikteki artış hafif veya şüphelidir. Örneğin yüz ifadesindeki canlılık veya ara sıra olan konuşkanlık.

2: Orta derecede motor aktivite artışı. Örneğin canlı jestler, çok konuşkanlık veya ses tonunun yükselmesi ve hızlı konuşma.

3: Aşırı motor etkinlik. Zamanın çoğunda haraketleri etkiler. Görüşme sırasında bir veya birkaç kez yükselme gösterir. Fikir uçuşması vardır. Bazen anlaşılması güç olabilir .

4: Hasta belirgin olarak hareketli, dinlenmek bilmez bir enerjiye sahiptir. Konuşması bir bütünlükten yoksundur. Anlaşılır bir ilişki kurmak mümkün değildir.

18. YÖNELİM BOZUKLUĞU VE KONFÜZYON

Bu madde; zaman ve/veya yer ve/veya kişisel verilere yönelim azalması ya da kaybıyla, bilinçteki bulanıklaşmayı derecelendirir.

0: Hastanın zamana, yere, kişiye yönelimi tamdır.

1: Hasta zaman zaman bazı güçlükler göstermekte, fakat zaman, kişi ve yer hakkındaki yönelimini kendiliğinden düzeltebilmektedir.

2: Hasta kendiliğinden düzeltemediği bozukluk gösterir. Örneğin günün tarihini bilemez, oysa ay ve yılı bilmektedir ve/veya servise ya da eve yönelimi olduğu halde, uzaysal zorluklar gösterir ve/veya isimlerini kesin bildiği halde hatırlamakta güçlük çeker.

3: Hastanın yönelimi belirgin olarak bozuktur, yani ayı, yılı bilmez; ancak mevsimi bilmektedir ve/veya yatağını ya da tuvaleti bulmakta güçlük çeker ve/veya kendi ismini ancak yardım ile hatırlar.

4: Hastanın zamana, yere ve kişiye yönelimi tamamen bozulmuştur .

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS)

18 MADDELİ ORİJİNAL FORM

Hastanın durumunu en iyi tarif eden puanı değerlendirmeye alınız (1-7)		Puan,
1. BEDENSEL YAKINMA	Halizhazır beden sağlığı ile kaygılanma derecesi - Şikayetlerinin realistik bir esasa dayanıp dayanmadığına bakmadan hastanın bedensel sıhhatini bir roblem olarak örü ünü derecelendiriniz.	☐
2. ANKSİETE (RUHSAL)	Hal ve gelecek için endişe, korku veya aşırı kaygı hali. Yalnız, hastanın kendi subjektif tecrübesinin sözlü ifadesine dayanarak derecelendiriniz. Bedensel işaretler veya nörotik savunma mekanizmalarını dikkate almayınız.	☐
3. DUYGUSAL GERİ ÇEKİLME	Görüşücü ve görüşme ortamı ile münasebet kurmada eksiklik hali. Hastanın yalnız görüşme sırasında, diğer kimselerle duygusal bir temas kurmada gösterdiği başarısızlığı derecelendiriniz.	☐
4. DÜŞÜNCENİN DAĞINIKLIĞI	Düşünüş oluşumunun karışık, irtibatsız veya düzensiz oluş derecesi. Hastanın sözlü ifadesinin tümüne dayanarak derecelendiriniz. Hastanın subjektif intibalarını dikkate almayınız.	☐
5. KENDİNİ YERME VE SUÇLULUK DUYGULARI	Geçmiş davranışı hakkında pişmanlık veya aşırı kaygı hali. Hastanın subjektif suçluluk hissinin sözlü ifadesine dayanarak derecelendiriniz. Depresyon, sıkıntı veya nörotik savunmalardan dolayı suçluluk duygusu atfetmeyiniz.	☐
6. ANKSİETE (BEDENSEL)	Aşırı harekete getirilme seviyesinin yükselmesi ve sinirlilik ve gerginlik halinin fiziki, adali tezahürü. Gerginlik yalnız, fiziksel ve hareketsel davranış işaretlerine dayanarak derecelendirilmeli; hastanın subjektif gerginlik ifadesine dayanarak değil.	☐
7. ÖZGÜL MOTOR BOZUKLUKLAR	Bazı akıl hastalarının normal bir toplum içinde kolayca farkedilmesine sebep olan gayri tabii ve olağan dışı hareket ve davranışı. Burada yalnız hareketlerin anormalliğini derecelendiriniz.	☐
8. ABARTILMIŞ BENLİK DEĞERİ	Kendini mübalağandırması ve olağanüstü kabiliyet ve kudrete sahip olduğu inancı, kendini anormal bir şekilde beğenmesi. Hastanın, görüşme sırasında yüksekten bakan tavrına göre değil, kendi hakkındaki ve kendisini diğerleri ile olan münasebetindeki fikirlerine da anarak derecelendiriniz.	☐
9. DEPRESİF MİZAÇ	Ümitsizlik, üzüntü hali-yalnız ümitsizlik ve cesaret kırıklığı halini derecelendiriniz. Somatik şikayetler ve genel yavaşlamaya dayanan depresyon halini dikkate almayınız.	☐
10. DÜŞMANLIK (HOSTİLİTE)	Mülakat dışındaki kimselere karşı nefret, istihfaf, hakir görme ve kavgacı hal. Yalnız hastanın diğerlerine karşı, söz ve hareketlerinin şekline dayanarak derecelendiriniz, nörotik müdafaadan, sıkıntı ve somatik şikayetlerden gelen düşmanca duyguları ile karıştırmayınız. Hastanın, mülakatı yapana karşı olan tavrını "işbirliğine girmeme" kısmında dikkate alınız.	☐
11. ŞÜPHECİLİK	Halihazırda veya geçmişte kendisine karşı diğerlerinin kötülük ve art niyetliolduklarına hezeyan veya başka türlü inanış. Geçmiş ve şimdiki durumları dikkate almadan, halihazırda ifade ettiği şüphelerini derecelendiriniz.	☐
12. VARSANILAR	Dışarıdan normal bir uyarıya bağlı olmayan anormal duyusal algılamalar. Yalnız son hafta içinde meydana geldiği ifade edilen ve normal kimselerin düşünüş ve hayal edişlerinden farklı olarak tarif edilen tecrübeleri derecelendiriniz.	☐
13. PSİKOMOTOR YAVAŞLAMA	Kendini yavaşlamış hareketlerle gösteren enerji azalması. Hastanın enerji seviyesi hakkındaki sübjektif fikirlerine göre değil, müşahede edilen davranışa göre derecelendiriniz.	☐
14. İŞBİRLİĞİNE GİRMEME	Görüşmeyi yapana karşı direnç, dostane olmayan tavır, gücenme ve isteksizlik göstererek işbirliği etmemek. Hastanın görüşme dışındaki karşı koyma ve işbirliği etmemesine dayanarak değil, yalnız görüşmeyi yapan ve görüşme sırasındaki tavır ve cevabına dayanarak derecelendiriniz.	☐
15. GARİP DÜŞÜNCE İÇERİĞİ	Olağanüstü, tuhaf, acayip fikirler -Burada düşünce oluşumunun dağınıklık derecesini değil, fikirlerin acayip ve olağanüstü halinin derecesini değerlendiriniz	☐
16. KÖRLEŞMİŞ VEYA UYGUNSUZ DUYGULANIM	Heyecan düzeyinde azalma, normal duygu ve bağlanmada belirli eksilme.	☐
17. PSİKOMOTOR AKTİVİTE ARTIŞI	Yükselmiş heyecan seviyesi, tahrik, tepki artması.	☐
18. YÖNELİM BOZUKLUĞU VE KONFÜZYON	Şaşkınlık, kişi, yer ve zamandan haberdar olmama.	☐
TOPLAM PUAN		

Umumi değerlendirme: Elinizdeki bütün bilgiye dayanarak hastanın toptan durumunu değerlendiriniz.
Derecelendirmeyi** 1 (yok) - 7 **(Çok Ağır) arasında puanlayarak yapınız.

KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ-18 MADDELİ ORİJİNAL FORM **Sayfa 1/1**

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

Hastanın Adı, Soyadı:	**Tarih:**
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	**Değerlendirici:**

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(**Not:** Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	**Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.**
81-90	**Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması** (örn. sırıavdan önce hafif bir anksiyete duyma)**, tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması** (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	**Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir** (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme)**; toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur** (örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	**Birtakım hafif semptomlar** (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), **ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.**
51-60	**Orta derecede semptomlar** (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) **YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır** (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	**Ağır semptomlar** (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) **YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır** (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	**Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır** (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) **YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır** (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçar, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	**Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır** (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) **YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür** (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	**Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır** (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) **YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez** (örn. dışkı sürer) **YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır** (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	**Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır** (örn. yineleyen şiddet gösterileri) **YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisiiçinde ciddi intihar eylemi.**
0	**Bilgi yetersiz**

PUAN

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

GLOBAL YIKIM ÖLÇEĞİ
(GYÖ)

1. **Hafıza kaybı ile ilgili sübjektif yakınma yok** Klinik değerlendirmede belirgin hafıza defisiti yok.

2. **Hafıza kaybı ile ilgili sübjektif yakınmalar. En sık aşağıdaki alanlarda**

   (a) tanıdık nesnelerin koyulduğu yerin unutulması
   (b) daha önce iyi bilinen isimlerin unutulması

   Klinik değerlendirmede hafıza kaybına yönelik objektif defisit yok
   İş yaşamı ya da sosyal durumda objektif defisit yok
   Semptomatolojiye bağlı olarak hastalık yönünde şüphe var.

3. **En erken açık net defisitler.**

   Aşağıdaki alanlardan birden fazlasında belirtiler
   (a) Tanınmayan bir yere seyahatte hasta kaybolabilir
   (b) Birlikte çalışanlar hastanın düşük performansının farkına varır
   (c) Kelime ve isim bulmada defisitler çok yakınlarınca aşikar bir şekilde fark edilir
   (d) Hasta bir bölüm ya da kitap okuyabilir, ancak göreceli olarak çok az materyali hafızasında tutabilir.
   (e) Tanıştırılan yeni insanların isimlerini hatırlamada güçlük olabilir
   (f) Hasta değerli bir nesneyi yanlış bir yere koyabilir ya da kaybedebilir
   (g) Klinik değerlendirmede konsantrasyon defisiti belirgin olabilir

   Hafıza defisitine ait **sadece yoğun klinik değerlendirmede elde edilebilen** objektif kanıt.
   İş ve sosyal yaşamında talepkarlıkta düşük performans.
   İnkar hastada belirgin olmaya başlar.
   Hafif orta şiddette anksiyete semptomlara eşlik eder.

4. **Dikkatli klinik değerlendirmede açık net defisitler.**

   Aşağıdaki alanlarda ortaya çıkan defisitler.
   (a) Güncel ya da yakın geçmişe ait olaylara ait bilgide azalma
   (b) Hasta kendine ait bilgileri hatırlamada bazı defisitler gösterebilir
   (c) Seri çıkarma işlemi yaparken açığa çıkan konsantrasyon defisiti
   (d) Seyahat etme, para ile ilgili işler vb. alanlarda yetenek kaybı

   Sıklıkla aşağıdaki alanlarda defisit bulunmaz
   (a) Zaman ve mekan yönelimi
   (b) Tanıdık kişi ve yüzlerin tanınması
   (c) Tanıdık yerlere seyahat etme yeteneği

   Kompleks görevlerin yerine getirilmesindeki yetenek kaybı.
   İnkar önde gelen savunma düzeneğidir.
   Affekt küntlüğü ve çaba gerektiren durumlardan kaçış ortaya çıkar

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

5. Hasta artık yardımsız yaşayamaz.

Hasta görüşme sırasında kendi güncel yaşamının önemli konularını hatırlayamaz, örneğin;

(a) Kendi adresini ve telefon numarasını,
(b) Yakın aile üyelerinin isimlerini, (örn. torunlar)
(c) Bitirdikleri lise ya da üniversitenin adını

Mekan yada zaman yöneliminde sık görülen bir miktar bozulma
Eğitimli hastalar 40'tan geriye 4'er ya da 20'den geriye 2'şer saymakta zorlanabilir
Bu dönemdeki hastalar kendileri ve başkalarına ait birçok bilgiyi halen korurlar.
Eş, çocuk ve kendi isimlerini değişmez bir şekilde bilirler.
Tuvalet ve yemek gereksinimleri için yardım gerekmez, ancak uygun giysi seçiminde zorluk çekebilirler.

6. Hasta bazen yaşamak için tam bağımlı olduğu eşinin adını unutabilir**.**
Hasta yaşamının son dönemlerine ait tüm olay ve yaşantılarla ilgili geniş hafıza yitimi içindedir.
Çevreleri ile ilgili bazı bilgiler halen kalmıştır (yıl, mevsim vb.)
10'dan birer birer geriye saymada her zaman, ileri saymada zaman zaman zorluk çekebilir.

Günlük yaşam aktivitelerinde bir miktar yardım gereksinimi olabilir.
(a) inkontinans olabilir
(b) bildiği yerlere zaman zaman gidebilir, ancak genellikle bir yere gitmek için yardıma gereksinimi vardır .
Diürnal ritmi sıklıkla bozulmuştur.
Kendi ismini hemen her zaman hatırlar.
Çevrelerindeki tanıdık kişileri tanımadıklarından ayırmaya sıklıkla devam eder.
Kişilik ve emosyonel niteliklerde değişiklikler olur. Bunlar oldukça belirgin ve değişken olabilir, aşağıdaki özellikleri taşıyabilir:

(a) Hezeyanlı davranış, örn., hastalar eşlerini sadakatsizlikle suçlayabilir
Çevredeki hayali yüzlerle yada aynadaki kendi yansımaları ile konuşabilir,
(b) Obsesif semptomlar, örn., hastalar basit temizleme aktivitelerini sürekli tekrarlayabilirler
(c) Anksiyete semptomları, ajitasyon ve hatta daha önce var olmayan saldırgan davranışlar ortaya çıkabilir.
(d) Kognitif abuli, örn., isteklilikte azalma, zira hasta bir düşünceyi amaçlı bir hareket sürecine girecek kadar uzun sürdüremez.

7. Bu evrede her tür verbal aktivite yitirilmiştir.
Bu evrenin erken döneminde kelime ve cümleler söylenebilir, ancak konuşma çok sınırlıdır.
Geç dönemde konuşma tümüyle yitirilir. Sadece homurdanma olur.

İdrar inkontinansı; tuvalet ve beslenme için yardım gerekir.

Temel psikomotor yetenekler (örn. yürüme yeteneği) **(bu evrenin ilerlemesi ile yitirilir).**
Beyin bedene artık ne yapacağını söyleyemez.
Genel ve kortikal nöroloijk bulgu ve semptomlar sıklıkla saptanır.

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	**Değerlendirici:**

İÇGÖRÜ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. HERHANGİ BİR HASTALIĞI OLDUĞUNU DÜŞÜNÜYOR MU?	☐ 0. Hayır ☐ 1. Bazen ☐ 2. Evet
2. BIR AKIL/RUH HASTALIĞI OLDUĞUNU KABUL EDİYOR MU?	☐ 0. Hayır ☐ 1. Şüpheleri var ☐ 2. Evet
3. BU HASTALIĞI NASIL AÇIKLIYOR?	☐ 0. Hezeyanlı acıklama ☐ 1. Bilmiyor ☐ 2. Sosyokültürel düzeyine göre kabuledilebilir açıklama
4. YAŞANTILARINI PATOLOJİK/FARKLI OLARAK DEĞERLENDİRİYOR MU?	☐ 0. Kesinlikle karşı cıkıyor ☐ 1. Telkin edilebilir ☐ 2. Evet
5. SEMPTOMLARINI NASIL AÇIKLIYOR?	☐ 0. Dış güçlere, hezeyanlarına bağlıyor ☐ 1. Yorgunluk, stres gibi dış etkenler ☐ 2. Hastalığının bir parçası olarak
6. TEDAVİ İÇİN KENDİ TALEBİ VAR MI?	☐ 0. Hayır ☐ 1. Bazen ☐ 2. Evet
7. TEDAVİYİ KABUL EDİYOR MU?	☐ 0. Hayır (Zor kullanarak) ☐ 1. Bazen ☐ 2. Evet (Her zaman)
8. NEDEN TEDAVİYİ KABUL EDİYOR?	☐ 0. Zorunlu olduğu için"Başka çare yok" ☐ 1. Başkalarının isteği/ başka amaçlar için ☐ 2. Şikayetlerini ortadan kaldıracağı için
9. ÖNCEKİ HASTALIKLARINI NASIL DEĞERLENDİRİYOR?	☐ 0. Hiçbir zaman hastalığını kabul etmiyor ☐ 1. Geçiştiriyor ☐ 2. Doğru, kabul edilebilir açıklama
Toplam Puan: **Puan (B):**	....

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	**Değerlendirici:**

KISA AKIL MUAYENESİ (KAM)

1. Yönelim:

Puan		Puan	
1 ☐	Yıl?	1 ☐	Ülke?
1 ☐	Mevsim?	1 ☐	İl?
1 ☐	Ay?	1 ☐	Hastane?
1 ☐	Ayın Kaçı?	1 ☐	Ülke?
1 ☐	Günlerden Ne?	1 ☐	Kat?

1. Kayıt

Hastaya 3 ilgisiz nesne söylenecek, sonra yinelemesi istenecek. (Her doğru yanıt 1 puan)

Nesneler	Yanıtlar	
1	1	1 ☐
2	2	1 ☐
3	3	1 ☐
Deneme Sayısı:		

1. Dikkat ve Hesap (Aşağıdaki ilk işlemde hasta uyum sağlayamıyorsa, ikincisi denenecek)

1. 100'den başlayarak geriye doğru 7'şer eksilterek sayınız.

	100	**93**	**86**	**79**	**72**	**65**
Puan	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐

2. **DÜNYA** sözcüğünün harflerini tersten söyleyiniz.

	A	**Y**	**N**	**Ü**	**D**
Puan	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐

3. Çağırma (Hatırlama)

Kayıt bölümündeki üç nesne ismi yeniden sorulacak. Her nesne için 1 puan

Yanıtlar	Puan
1	1 ☐
2	1 ☐
3	1 ☐

5. Dil

1. İsimlendirme: a) Kol saati gösterilecek sorulacak, bu ne? 1 ☐
Her doğru cevap 1 puan b) Kalem gösterilecek sorulacak, bu ne? 1 ☐

2. Yineleme: Hastaya şu cümleyi yinelemesini söyleyiniz.
"Dün gece yarısı uykum kaçtığı için yataktan kalkarak sigara içtim."

Yanıt : ....
Doğru cevap 1 puan

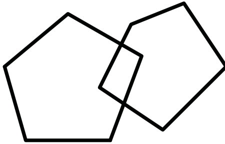
3. Üç durum emri: Üç emri uygulamasını hastadan isteyiniz.
"Sağ elinize bir kağıt alın, ikiye katlayın, yere koyun."
1 ☐ 1 ☐ 1 ☐

4. Okuma: Hastaya aşağıdaki yazıyı okuyup, orada söylenen hareketi yapmasını isteyiniz.
GÖZLERİNİ KAPAT. Doğru cevap 1 puan

5. Yazma: Hastaya bir cümle yazmasını söyleyiniz.

....
Doğru cevap 1 puan ☐

6. Çizim: Aşağıdaki çizimi kopya etmesini isteyiniz.



1 puan için 10 açının hepsi de bulunmalı. Titreme ve kaymalar, eğrilikler gözönüne alınmamalı. 1 ☐

Bilinç Düzeyi: Uyanık Uykulu Stupor Koma

Toplam Puan: ______

Kısa Akıl Muayenesi (KAM) **Sayfa 1/1**

KISA AKIL MUAYENESİ TESTİNİ UYGULAMAK İÇİN AÇIKLAMALAR

Psikiyatristin yoğun klinik çalışmaları içinde, hastasının bilişsel (Kognitif) yetilerini niceliksel olarak çabuk, kolay ve güvenilir bir şekilde değerlendirecek bir teste ihtiyacı vardır.

Bilişsel yetileri değerlendiren mutat psikolojik testler, genellikle uzun olup hemen çabukça uygulanabilecek testler değildir.

Folstein bilişsel yetileri niceliksel olarak, hızlı, güvenilir geçerli bir şekilde ölçen bir gereç geliştirmiştir. Aklın kısa muayenesi testi, hasta muayenesinde hastanın bilişsel işlevlerinin öznel olabilecek bir değerlendirilmesini nicelleştirir (nesnel hale sokar).

Tavan değer 30'dur. Toplam puanın 25'ten düşük olması belirgin bir bilişsel bozukluğu gösterir. Normallerde, nörotiklerde, kişilik bozukluklarında 20 veya daha düşük değerler görülmez.

Bu test WAIS puanları ile bir paralellik gösterir ve tekrarlanmasının olumsuz etkisi pek azdır.

YÖNELİM

1. Tarihi sorun. Sonra atlanan parçaları spesifik olarak sorun. Örneğin "Hangi mevsimde olduğumuzu da söyleyebilir misiniz?" Her doğru yanıta 1 puan verin.
2. Sırayla sorun. "Bana bu hastanenin adını söyleyebilir misiniz?" (Kasaba, il, vs.) Her doğru yanıta 1 puan verin.

KAYIT

Hastaya "Hafızanızı sınayabilir miyim?" diye sorun. Sonra 3 ilgisiz nesne ismi söyleyin. Nesne isimlerini açık ve yavaş bir şekilde (her biri için 1 saniye) söyleyin. Üçünü de söyledikten sonra, hastadan onları tekrar etmesini isteyin. Puanı ilk tekrar belirler (0-3). Fakat hasta üçünü birden tekrarlayabilinceye kadar devam edin. Eğer 6 deneme sonunda hasta üçünü birden öğrenememişse, hatırlama anlamlı test edilemez.

DİKKAT ve HESAP

Hastadan 100'den başlayarak geriye doğru 7'şer 7'şer sayması istenir. 5 çıkarmadan sonra (93, 86, 79, 72, 65) testi durdurun. Doğru cevapların toplam sayısını puanlayın.

Eğer hasta bu işlemi yapamıyorsa veya yapmak istemiyorsa, "DÜNYA" kelimesini oluşturan harfleri tersten saymasını isteyin. Doğru sıradaki harf sayısını puanlayın. (Örneğin: AYNÜD=5, AYÜND=3)

HATIRLAMA

Hastaya önceden hatırlamasını istediğiniz 3 kelimeyi tekrar sorun. Doğru cevap sayısına göre puan verin (0-3).

LİSAN

İsimleme: Hastaya bir kol saati gösterin ve ne olduğunu sorun. Kalem için bunu tekrarlayın. Her doğru yanıt için 1 puan verin (0-2).

Tekrarlama: Hastanın sizden sonra söylemiş olduğunuz cümleyi tekrarlamasını isteyin. Sadece bir deneme yapın. Doğru yanıt için 1 puan verin (0-1).

Üç Durum Emri: Hastaya yazısız düz bir kağıt parçası verin ve emirleri tekrarlayın. Doğru olarak yerine getirilen her emir için 1 puan verin (0-3).

Okuma: Boş bir kağıdın üzerine hastanın net bir şekilde göreceği büyüklükte harflerle "GÖZLERİNİ KAPAT" yazın. Hastadan bunu okumasını ve kağıtta yazan eylemi gerçekleştirmesini isteyin. Gözlerini kapatırsa 1 puan verin.

Yazma: Hastaya bir parça boş kağıt verin ve sizin için bir cümle yazmasını isteyin; siz bir cümle dikte ettirmeyin, hasta kendiliğinden yazmalı. Cümlede en az bir özne ve fiil olmalı ve içerik olarak akla uygun olmalıdır. Doğru gramer ve noktalama zaruri değildir.

Kopya etme: Boş bir kağıdın üzerine her kenarı yaklaşık 2.5 cm olan kesişen iki beşgen çizin ve hastadan şekli kopya etmesini isteyin. 1 puan için 10 açının hepsi kopyalanan çizimde mevcut olmalı ve iki beşgen kesişmelidir. Titreme ve dönmeler (kayma, eğrilik) gözönüne alınmamalıdır.

Hastanın duyu seviyesini solda UYANIK'tan, sağda KOMA'ya kadar değerlendirin.

Hastanın Adı, Soyadı:	**Tarih:**
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	**Değerlendirici:**

SIMPSON-ANGUS NÖROLEPTİKLERE BAĞLI HAREKET BOZUKLUKLARINI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (SAS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. YÜRÜYÜŞ	☐
2. KOLLARIN DURUMU	☐
3. OMUZ SALLAMA	☐
4. DİRSEK RİJİDİTESİ	☐
5. BİLEK RİJİDİTESİ	☐
6. BACAĞIN SARKAÇ HAREKETLERİ	☐
7. BAŞIN DURUMU	☐
8. GLABELLA REFLEKSİ	☐
9. TREMOR	☐
10. SALYA	☐
TOPLAM PUAN:	....

SIMPSON-ANGUS NÖROLEPTİKLERE BAĞLI HAREKET BOZUKLUKLARINI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (SAS)

Açıklamalar

Ölçeğin sonuç puanı, her hasta için alınan puanların toplanıp 10'a bölünmesiyle elde edilir. Tam anlayamadım. Orijinalden kontrol edebilir miyiz?

1. Yürüyüş

Hasta yürütülerek muayene edilir. Yürüyüşü, kollarını sallama hareketi, genel postürü için aşağıdaki puanlardan biri verilir.

0. Normal
1. Hasta yürürken kollarının sallanması azalmıştır.
2. Hastanın kollarının sallanmasındaki azalmanın yanısıra, kollarında açıkça görülen rijidite mevcuttur.
3. Hasta, kollarını rijit olarak karın hizasında tutarak katı bir şekilde yürümektedir.
4. Hasta öne veya arkaya eğimli olarak kambur bir şekilde ayaklarını sürüyerek yürümektedir.

2. Kolların Durumu

Hasta ve hekim (ya da muayene eden kişi) birlikte, kollarını omuzdan yukarı kaldırırlar ve serbestçe yere bırakırlar. Normalde kolların yanlara düşmesi duyulabilir bir ses çıkararak olur. Ciddi parkinson sendromu bulunan hastalarda ise kollar yana yavaş olarak düşer. Puanlama aşağıdaki gibidir:

0. Normal, kollar kuvvetli bir sesle yanlara düşer ve hafif sekme olur.
1. Kolların yanlara düşmesi hafifçe yavaşlamıştır, yanlara hafifçe duyulan bir sesle değer, hafif sekme olur.
2. Kolların yana düşmesi yavaşlamıştır, geri sekme yoktur.
3. Düşme sessiz olur, belirgin derecede yavaşlık vardır.
4. Kollar bir dirence karşı adeta tutkallanmış gibi yanlara düşer.

3. Omuz Sallama

Hastanın kolları, dirsekten dik açı yapacak şekilde bükülür ve hekim her iki kolu da şu şekilde muayene eder: Bir eliyle hastanın elini tutarken, diğer eliyle hastanın dirseğini kavrar ve üst kolu öne arkaya ve humerusu dıştan çevirerek inceler. Normalden aşırı rijiditeye kadar olan direnci aşağıdaki gibi puanlar:

0. Normal.
1. Hafif rijidite ve direnç vardır.
2. Orta derecede rijidite ve direnç vardır.
3. Belirgin rijiditeyle birlikte pasif hareket güçlüğü vardır.

4. Aşırı rijidite ve sertlikle beraber omuz adeta donmuş gibidir.

4. Dirsek Rijiditesi

Hasta dirsek eklemlerini dik açı yapacak şekilde tutar. Hekim dirsek eklemine pasif olarak fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yaptırır, aynı zamanda hastanın bisepsi kasını inceler ve muayene eder. Bu hareketlere karşı olan direnç puanlanır (dişli çark rijiditesi ayrıca not edilir).

0. Normal.
1. Hafif rijidite ve direnç vardır.
2. Orta derecede rijidite ve direnç vardır.
3. Belirgin rijiditeyle birlikte pasif hareket güçlüğü vardır.
4. Aşırı rijidite ve sertlikle birlikte eklem adeta donmuş gibidir.

5. Bilek Rijiditesi

Hasta bilek eklemlerini düz bir şekilde tutar. Hekim bilek eklemine pasif olarak fleksiyon hareketi yaptırır, aynı zamanda hastanın avuç içini inceler ve elle muayene eder. Bu hareketlere karşı olan direnç puanlanır (dişli çark rijiditesi ayrıca not edilmelidir).

0. Normal.
1. Hafif rijidite ve direnç vardır.
2. Orta derecede rijidite ve direnç vardır.
3. Belirgin rijiditeyle birlikte pasif hareket güçlüğü vardır.
4. Aşırı rijidite ve sertlikle birlikte eklem adeta donmuş gibidir.

6. Bacağın Sarkaç Hareketleri

Hasta, muayene masasına bacakları aşağıya sarkacak ve boşta sallanacak şekilde oturtulur. Hekim hastanın topuğunu tutar, dizi kısmen açılacak şekilde kaldırır ve daha sonra bırakarak bacağın düşmesine izin verir. Düşmeye karşı olan direnç ve sarkaç hareketinin azalması aşağıdaki şekilde puanlanır:

0. Bacaklar serbestçe sarkaç hareketini yapmaktadır.
1. Bacakların sarkaç hareketi hafif derecede azalmıştır.
2. Sarkaç hareketine orta derecede direnç vardır.
3. Sarkaç hareketine karşı belirgin direnç vardır.
4. Sarkaç hareketi tamamen kaybolmuştur.

7. Başın Durumu

Hasta muayene masasına sırt üstü yatırılır . Hekim bir eliyle hastanın başını kaldırır ve daha sonra elini çekerek başı düşmeye bırakır. Normal deneklerde baş masaya düşecektir. Bu hareket EPS'li hastalarda gecikecek, ciddi parkinsonizmde ise kaybolacaktır. Boyun kasları bu durumda rijittir ve baş

muayene masasına değmez. Puanlama aşağıdaki gibidir:

0. Baş serbestçe düşer ve sesli olarak muayene masasına çarpar.
1. Düşmede hafif bir yavaşlama vardır; bu başın muayene masasına düşerken çıkardığı sesin hafifliğinden anlaşılır.
2. Düşme orta derecede yavaşlamıştır; bu durum gözle görülebilir.
3. Baş yavaş olarak düşer.
4. Baş muayene masasına ulaşamaz.

8. Glabella Refleksi

Hastanın gözleri açık olarak ve göz kırpmadan durması istenir. Hekim hastanın glabella bölgesine sürekli, hızlı darbelerle vurur. Hastanın ardı sıra göz kırpma sayısı puanlanır:

0. 0-5 Kırpma
1. 6-10 Kırpma
2. 11-15 Kırpma
3. 16-20 Kırpma
4. 21 ve daha fazla kırpma

9. Tremor

Hasta muayene odasında tekrar yürütülür ve bu bölüm için yeniden muayene edilir. Puanlama:

0. Normal.
1. Parmaklarda açıkça gözlenebilir ve / veya hissedilebilir tremor.
2. Elde tremor veya kolların spasmodik duruşu.
3. Bir veya daha çok ekstremitede dirençli tremor.
4. Bütün bedende tremor.

10. Salya

Hekim hastayı konuşturarak izler ve ağzını açıp dilini yukarı kaldırmasını ister. Puanlama aşağıdaki gibidir:

0. Normal.
1. Hastanın ağzı açık, dili yukarıdayken ağzında göllenen aşırı salya vardır.
2. Aşırı salya vardır ve ara sıra konuşmayı engellemektedir.
3. Aşırı salya vardır ve bunun sonucunda konuşma zorlukla olmaktadır.
4. Açıkça salya akmaktadır.

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	**Değerlendirici:**

UKU YAN ETKİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. RUHSAL YAN ETKİLER	**0**	**1**	**2**	**3**	**9**	**Nedensel İlişki*** 1	2	3
1.1. Konsantrasyon sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.2. Kuvvetsizlik / Halsizlik / Kolay yorulma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.3. Uyku hali / Sedasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.4. Unutkanlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.5. Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.6. Gerginlik / İç huzursuzluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.7. Uyku Süresinde Uzama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.8. Uyku Süresinde Azalma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.9. Rüya Görmede Artma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.10. Duygusal Kayıtsızlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. NÖROLOJİK YAN ETKİLER								
2.1. Distoni	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.2. Rijidite	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.3. Hipokinezi /Akinezi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.4. Hiperkinezi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.5. Tremor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.6. Akatizi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.7. Epileptik Nöbetler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.8. Paresteziler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. OTONOMİK YAN ETKİLER								
3.1. Akomodasyon Bozuklukları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.2. Artmış Salivasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.3. Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.4. Bulantı / Kusma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.5. İshal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.6. Kabızlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.7. İşeme Sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.8. Poliüri / Polidipsi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.9. Ortostatik Baş Dönmesi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.10. Çarpıntı / Taşikardi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.11. Terlemede Artış	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Nedensel İlişki** **1- Muhtemel değil** **2- Mümkün** **3- Muhtemel

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği **Sayfa 1/1**

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

4. DİĞER YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel İlişki* 1	2	3
4.1. Döküntü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Morbiliform ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Peteşi ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c- Ürtiker ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d- Psöriatik ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e- Sınıflandırılmayan ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.2. Kaşıntı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.3. Fotosensitivite	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.4. Pigmentasyonda Artış	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.5. Kilo Artışı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.6. Kilo Kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.7. Menoraji	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.8. Amenore	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.9. Galaktore	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.10. Jinekomasti	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.11. Cinsel İstekte Artma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.12. Cinsel İstekte Azalma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.13. Ereksiyon Bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.14. Ejekülasyon Bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Prematür ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Geç ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.15. Orgazm Sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.16. Vajende Kuruluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.17. Baş Ağrısı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Gerilim başağrısı ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Migren ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c- Diğer ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.18. Fiziksel Bağımlılık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.19. Psikolojik Bağımlılık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Nedensel İlişki   *1- Muhtemel değil*   *2- Mümkün*   *3- Muhtemel*

5. YAN ETKİLERİN HASTANIN GÜNLÜK PERFORMANSINI ETKİLEMESİNİN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ

☐ 0 Yan etki yok
☐ 1 Hastanın performansını etkilemeyen hafif yan etkiler
☐ 2 Hastanın performansını orta derecede etkileyen yan etkiler
☐ 3 Hastanın performansını belirgin derecede etkileyen yan etkiler

6. DEĞERLENDİRMEYİ YAPAN

☐ 1 Hasta   ☐ 2 Doktor

7. SONUÇ

☐ 0 Herhangi birşey yapılmaması.
☐ 1 Hastanın daha sık değerlendirilmesi, ilaç dozunda daha sık değişiklik yapılmaması ve/veya yan etkilerin ara sıra ilaçla tedavisi.
☐ 2 İlaç dozunun azaltılması ve/veya yan etkilerin ilaçlarla sürekli tedavisi.
☐ 3 İlacın kesilmesi veya diğer bir ilaçla tedaviye devam edilmesi.

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği   **Sayfa 1/2**

UKU YAN ETKİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

AÇIKLAMALAR

Burada taranacak olan belirtilerin çoğu “burada ve şu anda” esasına göre değerlendirilecektir, ancak çoğu zaman hastanın son üç günkü durumunu gözönünde tutmak uygun olacaktır. Bazı belirtiler için değerlendirmenin süresi kılavuzda belirtildiği üzere 72 saatten uzun bir süreyi kapsayacaktır.

Özellikle ruhsal yan etkilerle ilgili maddelerde hastanın kendi şikayetleri ve görüşme sırasında elde edilen bulgular arasında fark olabilir. Genel kural olarak bu durumda klinik gözlemlere öncelik tanınmalıdır.

Herhangi bir nedenden dolayı bir belirti değerlendirilemiyorsa, bu uygun sütunda 9 (değerlendirilemedi) ile belirtilecektir.

Değerlendirme, belirti ilaçla ilgili mi değil mi değil mi sorusundan bağımsız olmalıdır. Tedaviyle ilişkili olma olasılığı, diğer sütunda belirtilmelidir.

1) RUHSAL YAN ETKİLER:

1.1 Konsantrasyon sorunları

Konsantre olmada, düşünceleri toparlamada veya dikkati sürdürmede güçlük olabilir.

- 0 Konsantrasyonda sorun yoktur veya şüphelidir.
- 1 Hastanın düşüncelerini toparlamak için eskisinden daha çok uğraşması gerekmektedir, ancak bu günlük yaşamını etkileyecek ölçüde değildir.
- 2 Konsantrasyon sorunları hastanın günlük yaşamını etkileyecek derecede belirgindir.
- 3 Hastanın konsantrasyon sorunları görüşme sırasında gözlenebilecek kadar belirgindir.

1.2 Kuvvetsizlik / Halsizlik / Kolay yorulma

Hastanın halsizlik hissetmesi ve dayanıklılığının olmaması durumu söz konusu olabilir. Değerlendirme hastanın ifadesine göre yapılacaktır.

- 0 Halsizlik yoktur veya şüphelidir.
- 1 Hasta eskiye göre daha kolay yorulmaktadır, ancak eskiye göre gün boyu daha çok dinlenme ihtiyacı duymaz.
- 2 Halsizlik nedeniyle gün boyu ara sıra dinlenme ihtiyacındadır.
- 3 Halsizlik nedeniyle günün çoğunu dinlenerek geçirme ihtiyacındadır.

1.3 Uyku hali / Sedasyon

Gün boyu uyanık kalma yeteneğinde azalma olabilir. Değerlendirme görüşme sırasındaki klinik belirtilere göre yapılacaktır.

0 Uyku hali yoktur veya şüphelidir.
1 Konuşma ve yüz ifadesinden hafif uykulu / uyuşuk olduğu anlaşılır.
2 Belirgin uykulu / uyuşuktur. Konuşmaya ara verildiğinde hasta esner ve uyumaya meyillidir.
3 Hastayı uyanık tutmak ve uyandırmak güçtür.

1.4 Unutkanlık

Bellek bozukluğu olabilir. Değerlendirme konsantrasyon sorunlarından ayrı olarak yapılmalıdır.

0 Bellekte bozukluk yoktur veya şüphelidir.
1 İşlevlerini etkilemeyecek düzeyde, eskiye göre hafif derecede ve sübjektif bellek kaybı vardır.
2 Bellek kaybı hastayı etkiler ve / veya buna ait bulgular görüşme sırasında gözlenir.
3 Görüşmede hasta bariz olarak bellek kaybı olduğuna dair belirtiler gösterir.

1.5 Depresyon

Hastada üzüntü, depresyon, melankoli, çaresizlik, umutsuzluk yaşantılarının sözel ve sözel olmayan ifadeleri, intihar dürtüleri olabilir.

0 Normal veya neşeli duygudurum.
1 Hastanın duygudurumu eskiye göre daha çökkün ve üzüntülüdür, ancak hasta hayatı halen yaşamaya değer bulur.
2 Hastanın duygu durumu bariz çökkündür ve sözel olarak belirtilmeyen umutsuzluk ve / veya ölüm isteği içerebilir, ancak açık bir intihar planı yoktur.
3 Hastanın sözel ve sözel olmayan umutsuzluk ve üzüntü ifadesi şiddetlidir ve / veya intihar etmeyi planlama olasılığı yüksektir.

1.6 Gerginlik / İç huzursuzluğu

Hasta gevşemeyebilir veya huzursuzluğu olabilir. Bu durum motor akatiziden (2.6) ayrılmalıdır ve hastanın yaşadıklarına göre değerlendirilmelidir.

0 Gerginlik / huzursuzluk yoktur veya şüphelidir.
1 Hasta hafif gergin ve huzursuz olduğunu belirtir, ancak bu durum işlevselliğini etkilemez.
2 Gerginlik ve huzursuzluk belirgindir ancak hastanın günlük yaşamını önemli derecede etkileyecek kadar yoğun ve sürekli değildir.

3 Hasta, günlük yaşamı belirgin olarak etkileyecek derecede gergin ve huzursuzdur.

1.7 Uyku Süresinde Uzama

Önceki üç gece boyunca olan ortalama uykuya göre değerlendirilmelidir. Değerlendirme hastanın hastalık öncesi durumuyla bağlantılı olarak yapılmalıdır.

0 Uyku süresinde değişiklik yoktur veya şüphelidir.
1 Eskiye göre 2 saate yakın daha fazla uyumaktadır.
2 Eskiye göre 2 veya 3 saat daha fazla uyumaktadır.
3 Eskiye göre 3 saatten daha fazla uyumaktadır.

1.8 Uyku Süresinde Azalma

Önceki üç gece boyunca olan ortalama uykuya göre değerlendirilmelidir. Değerlendirme hastanın hastalık öncesi durumuyla bağlantılı olarak yapılmalıdır.

0 Uyku süresinde azalma yoktur veya şüphelidir.
1 Eskiye göre 2 saate yakın daha az uyumaktadır.
2 Eskiye göre 2 veya 3 saat daha az uyumaktadır.
3 Eskiye göre 3 saatten daha az uyumaktadır.

1.9 Rüya Görmede Artma

Değerlendirme rüya içeriğinden bağımsız olarak ve önceki üç gecedeki ortalamaya dayanarak, hastalık öncesi rüya aktivitesi ile bağlantılı olarak yapılmalıdır.

0 Rüya görmede değişiklik yoktur veya şüphelidir.
1 Rüya görmede gece uykusunu bozmayacak düzeyde hafif bir artış vardır.
2 Rüya görmede belirgin artış vardır.
3 Rüya görmede çok fazla artış vardır.

1.10 Duygusal Kayıtsızlık

Hastanın empati kurmasında da azalma söz konusu olabilir ve bu apatiye yol açabilir.

0 Duygusal kayıtsızlık yoktur veya şüphelidir.
1 Hastanın empati kurmasında hafif azalma vardır.
2 Bariz duygusal kayıtsızlık vardır.
3 Belirgin kayıtsızlık vardır öyle ki hasta çevresiyle olan ilişkilerinde apatik davranır.

2) NÖROLOJİK YAN ETKİLER

2.1 Distoni

Özellikle ağız, dil ve / veya boyunda olmak üzere, bir veya birkaç kas grubunda görülen, tonik muskuler kasılmalar halinde akut distoni formları olabilir. Değerlendirme muayene öncesi son üç günü kapsamalıdır.

0 Distoni yoktur veya şüphelidir.
1 Çene veya boyun kasları gibi kas gruplarında hafif ya da kısa spazmlar vardır.
2 Daha belirgin kasılmalar daha uzun süre ve / veya daha geniş bir alanda görülmektedir.
3 Okülerjik kriz veya opustotonus gibi şiddetli durumlar görülmektedir.

2.2 Rijidite

Ekstremitelerin pasif hareketlere karşı olan sabit direnci göz önüne alındığında kas tonusunda yaygın ve tek düze artış görülebilir. Dirsek eklemi ve omuz eklemi çevresindeki kaslara özel dikkat gösterilmelidir.

0 Rijidite yoktur veya şüphelidir.
1 Boyun, omuz ve ekstremitelerde hafif rijidite vardır. Dirsek ekleminin pasif hareketlere karşı direncine bakarak rijiditeyi gözlemek mümkün olmalıdır.
2 Pasif hareketlere karşı gösterilen direnç göz önüne alındığında dirsek eklemindeki gibi kas gruplarında orta derecede rijidite vardır.
3 Rijidite çok belirgindir.

2.3 Hipokinezi / Akinezi

Hareketlerde yavaşlama (bradikinezi) yüz mimiklerinde azalma, kol salınımında azalma, adım uzunluğunda kısalma ve hatta hareketlerin tamamen kesilmesi (akinezi) söz konusu olabilir.

0 Hipokinezi yoktur veya şüphelidir.
1 Hareketlerde hafif azalma vardır. Örneğin yürürken kol salınımında hafif azalma veya yüz mimiklerinde hafif azalma olabilir.
2 Örneğin yürürken gözlenebileceği üzere hareketlerde daha belirgin yavaşlama vardır.
3 Hareketlerde yavaşlama oldukça şiddetlidir ve akinezi veya akineziye yakın bir durum söz konusu olabilir. (Ör: Parkinson tarzında maske yüz ve / veya adım uzunluğunun çok kısalması)

2.4 Hiperkinezi

Sıklıkla oro-fasyal bölgeyi etkileyen ve bucco-linguo-masticatory sendrom

olarak adlandırılan istemsiz hareketler olabilir. Aynı zamanda özellikle parmaklarda olmak üzere ekstremitelerde de sık görülmesine rağmen, vücut ve solunum kaslarında daha nadir görülmektedir. Başlangıç ve geç diskineziler buraya dahildir.

0 Hiperkinezi yoktur veya şüphelidir.
1 Hiperkinezi hafiftir ve gelip geçicidir.
2 Hiperkinezi orta derecededir ve hemen her zaman görülür.
3 Hiperkinezi ağırdır; ekstremiteleri içeren veya içermeyen şekilde, dilin belirgin olarak öne fırlaması, ağzın açılması, fasyal hiperkinezi gibi durumlar halinde süregelen şekilde görülür.

2.5 Tremor

Bu madde tremorun tüm şekillerini içerir.

0 Tremor yoktur veya şüphelidir.
1 Hastayı çok etkilemeyen hafif derecede tremor vardır.
2 Bariz bir tremor hastayı etkiler; parmak tremorunun amplitüdü 3 cm'den azdır.
3 Hasta tarafından kontrol edilemeyen, bariz tremorun amplitüdü 3 cm'den fazladır.

2.6 Akatizi

Hastanın oturur durumda kalmasını güçleştiren, özellikle alt ekstremitelerde olan kas huzursuzluğuna ait bulgular ve sübjektif bir his olabilir. Bu maddenin değerlendirilmesi hastanın ifadesinin yanı sıra görüşme sırasında gözlenen klinik bulgulara dayalı olacaktır.

0 Akatizi yoktur veya şüphelidir.
1 Hafif akatizi vardır, ancak hasta fazla çabalamadan yerinde durabilir.
2 Orta derecede akatizi vardır, ancak hasta görüşme boyunca fazla çabalamadan
oturabilir.
3 Akatizi nedeniyle görüşme boyunca hasta birkaç kez ayağa kalkmak durumunda kalır.

2.7 Epileptik Nöbetler

Burada sadece jeneralize tonik-klonik nöbetler kaydedilecektir.

0 Son altı ayda nöbet olmamıştır.
1 Son altı ayda tek bir nöbet olmuştur.
2 Son altı ayda 2 veya üç nöbet olmuştur.
3 Son altı ayda 3'den fazla nöbet olmuştur.

2.8 Paresteziler

Deride iğnelenme, yanma ve üzerinde bir şeylerin gezindiğini hissetmesi tarzında olabilir.

0 Parestezi yoktur veya şüphelidir.
1 Hafif derecede parestezi vardır ve hastayı pek rahatsız etmez.
2 Orta derecede parestezi vardır ve hastayı bariz şekilde rahatsız eder.
3 Ağır derecede parestezi vardır ve hastayı şiddetli biçimde rahatsız eder.

3) OTONOMİK YAN ETKİLER

3.1 Akomodasyon Bozuklukları

Hasta uzak mesafeleri rahat görebilmesine rağmen yakın mesafeleri (gözlüklü veya gözlüksüz) net bir şekilde göremeyebilir. Eğer hasta bifokal gözlük kullanıyorsa, durumun değerlendirmesi hasta uzak gözlüğü kullanırken yapılmalıdır.

0 Normal büyüklükte bir gazete yazısını okumakta güçlük yoktur.
1 Gazete yazısı okunabilmektedir, ancak hastanın gözü çabuk yorulur ve / veya hasta gazeteyi kendine uzak mesafede tutmaktadır .
2 Hasta normal büyüklükte bir gazete yazısını okuyamamaktadır, ancak büyük harflerle yazılmış yazıları okuyabilir.
3 Hasta başlık gibi büyük harfli yazıları ancak yardımla, örneğin bir büyüteçle okuyabilir.

3.2 Artmış Salivasyon

Uyarılmadan artmış salivasyon olabilir.

0 Salivasyonda artış yoktur veya şüphelidir.
1 Salivasyon bariz olarak artmıştır, ancak rahatsız edici düzeyde değildir.
2 Salivasyonda rahatsız edici düzeyde artış vardır, hasta salgıyı sıklıkla yutmak veya dışarı tükürmek zorundadır; ancak kendiliğinden akışı nadirdir.
3 Bazen eşlik eden konuşma bozukluğuyla birlikte tükürük sıklıkla veya sürekli olarak kendiliğinden dışarı akmaktadır.

3.3 Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)

Azalmış salivasyon nedeniyle ağızda kuruluk olabilir. Bu nedenle artmış miktarda sıvı tüketimi olabilir, ancak bu susamaktan ayrı tutulmalıdır.

0 Ağızda kuruluk yoktur veya şüphelidir.
1 Ağızda hafif kuruluk vardır, ancak hastayı rahatsız etmez.
2 Orta derecede ve hafif rahatsızlık veren ağız kurulu vardır.
3 Hastanın günlük yaşamını belirgin derecede etkileyen ağız kuruluğu vardır.

3.4 Bulantı / Kusma
Son üç gün göz önüne alınarak değerlendirilecektir.
0 Bulantı yoktur veya şüphelidir.
1 Hafif bulantı vardır.
2 Rahatsız edici bir bulantı vardır, ancak kusma yoktur.
3 Kusmanın eşlik ettiği bulantı vardır.

3.5 İshal
Dışkılama sıklığında artış ve / veya dışkıda yumuşama olabilir.
0 İshal yoktur veya şüphelidir.
1 Bariz olarak ishal vardır, ancak iş ve diğer günlük işlevleri etkilememektedir.
2 Günde birkaç kez ve rahatsızlık verici dışkılama vardır.
3 İş ve diğer günlük işlevleri etkileyen ve gaitasını kaçıracak hissini veren veya inkontinansa neden olan şiddetli dışkılama ihtiyacı vardır.

3.6 Kabızlık
Dışkılama sıklığında azalma ve / veya dışkıda katılaşma olabilir.
0 Kabızlık yoktur veya şüphelidir.
1 Dayanabilecek düzeyde hafif kabızlık vardır.
2 Hastayı rahatsız eden düzeyde belirgin kabızlık.
3 Çok şiddetli kabızlık vardır.

3.7 İşeme Sorunları
İşemeye başlama veya işemeyi tutmada zorluk hissi olabilir ve idrarın akışı zayıflamış ve / veya işeme süresi uzamış olabilir. Son üç gün göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır.
0 İşeme sorunu yoktur veya şüphelidir.
1 Bariz olarak işeme sorunu vardır, ancak dayanılabilir.
2 Zayıf akım, işeme süresinde uzama ve mesanenin tam boşalamadığı hissi vardır.
3 Rezidüel idrar hacminde yükseklik ve / veya retansiyon tehlikesi veya retansiyon durumu söz konusudur.

3.8 Poliüri / Polidipsi
İşeme sıklığında artışla sonuçlanan idrar miktarında artış veya her işemede çok miktarda idrara çıkma olabilir. Buna ikincil olarak sıvı tüketiminde artış olabilir.
0 Yoktur veya şüphelidir.
1 Bariz olarak mevcuttur, ancak sıkıntı vermemektedir. Genç insanlarda en fazla bir kez olan nokturi vardır.

2 Sıkça susama, 2 veya 3 kez olan nokturi veya iki saatte birden daha sık olan işeme nedeniyle orta derecede sıkıntı oluşmaktadır.
3 Sürekli susama, en az 4 kez olan nokturi veya saatte en az bir kez olan işeme nedeniyle şiddetli sıkıntı oluşmaktadır.

3.9 Ortostatik Baş Dönmesi

Yatar veya oturur durumdan ayağa kalkıldığı zaman güçsüzlük, göz kararması, kulakta uğuldama bayılma hissi oluşabilir.

0 Yoktur veya şüphelidir.
1 Bariz olarak vardır, ancak herhangi bir önlem almak gerekmez.
2 Sıkıntı vericidir, ancak yavaş ve / veya dikkatli olarak ayağa kalkmayla önüne geçilebilir.
3 Dikkatle pozisyon değişiklikleri yapılmasına rağmen bayılır gibi olma veya bayılma olmaktadır. Hasta ayakta kaldığı sürece bu tür baş dönmelerine eğilimli olmaktadır.

3.10 Çarpıntı / Taşikardi

Hızlı, kuvvetli ve / veya düzensiz kalp vuruşlarıyla giden çarpıntı olabilir.

0 Yoktur veya şüphelidir.
1 Bariz olarak vardır, ancak kısa, ara sıra olan ve belirgin olmayan çarpıntı sıkıntı vermemektedir.
2 Eşlik eden belirtiler olmaksızın, ancak hastayı endişelendiren veya uykusunu bozabilen sık veya sürekli çarpıntı sıkıntı vermektedir.
3 Eşlik eden halsizlik hissi ve uzanma ihtiyacı, dispne, bayılma eğilimi veya prekordial ağrı nedeniyle gerçek taşikardi şüphesi vardır.

3.11 Terlemede Artış

Terleme sadece avuç içi ve ayak tabanları ile sınırlı kalmayabilir, tüm vücutta yaygın olabilir.

0 Yoktur veya şüphelidir.
1 Bariz olarak vardır, ancak büyük efor sonrası kısa süreli boşalma şeklinde hafif derecede bir terlemedir.
2 Merdivenlerden çıkma gibi orta şiddette aktivitelerden sonra sık kıyafet değiştirmeye neden olacak şekilde sıkıntı veren bir terlemedir.
3 İstirahat halinde veya hafif aktivitelerden sonra hastanın sürekli kendini ıslak hissettiği, günde birkaç kez kıyafet değiştirdiği ve geceleri de kıyafet ve / veya pijama, gecelik değiştirmesine neden olacak düzeyde şiddetli terleme vardır.

4) DİĞER YAN ETKİLER:

4.1 Döküntü

Döküntünün tipini aşağıdaki seçeneklerden işaretleyiniz.

a- Morbiliform
b- Peteşi
c- Ürtiker
d- Psöriatik
e- Sınıflandırılmayan

0 Döküntü yoktur veya şüphelidir.
1 Cilt yüzeyinin % 5'inden azını; örneğin avuç içini kaplamaktadır.
2 Tüm cilt yüzeyine yayılmıştır, ancak yüzeyin 1/3'ünden azını kaplamaktadır.
3 Tüm cilt yüzeyine yayılmıştır ve yüzeyin 1/3'ünden fazlasını kaplamaktadır.

4.2 Kaşıntı

0 Yoktur veya şüphelidir.
1 Hafif kaşıntı vardır.
2 Kaşıntı belirgindir, hasta sıkıntı duymaktadır ve kaşıntı izleri olabilir.
3 Ciltte belirgin değişikliklere yol açan ve belirgin derecede sıkıntı yaratan şiddetli kaşıntı vardır.

4.3 Fotosensitivite

Güneş ışığına artmış duyarlılık olabilir.

0 Yoktur ve şüphelidir.
1 Hafiftir ve sıkıntı vermez.
2 Daha belirgindir ve hastaya sıkıntı verir.
3 İlacı kesmeyi gerektirecek kadar şiddetlidir.

4.4 Pigmentasyonda Artış

Genellikle güneş ışığına maruz kalan yerlerde kahverengi veya diğer bir renkte pigmentasyonda artış olabilir.

0 Pigmentasyonda artış yoktur veya şüphelidir.
1 Pigmentasyon hafif derecede artmıştır.
2 Hastayı endişelendirmekle birlikte diğer insanların dikkatini çekmeyecek düzeyde, yaygın veya kısmi, pigmentasyonda artış vardır.
3 Diğer insanlarında dikkatini çekecek düzeyde pigmentasyonda belirgin artış vardır.

4.5 Kilo Artışı

Değerlendirme son ay göz önüne alınarak yapılacaktır.

0 Geçen ay içinde kiloda artış yoktur ya da şüphelidir.
1 Geçen ay içinde 1-2 kg almıştır.
2 Geçen ay içinde 3-4 kg almıştır.
3 Geçen ay içinde 4 kg'dan fazla kilo almıştır.

4.6 Kilo Kaybı

Değerlendirme son ay göz önüne alınarak yapılacaktır.

0 Geçen ay içinde kilo kaybı olmamıştır veya şüphelidir.
1 Geçen ay içinde 1-2 kg vermiştir.
2 Geçen ay içinde 3-4 kg vermiştir.
3 Geçen ay içinde 4 kg'dan fazla kilo vermiştir.

4.7 Menoraji

Son üç ay içindeki hipermenore, polimenore veya metroraji değerlendirilecektir.

0 Adet kanamasının sıklığı veya şiddetinde belirgin bir artış yoktur veya şüphelidir.
1 Hipermenore vardır: adet kanamasının şiddeti artmıştır, düzeni normaldir.
2 Polimenore vardır: adet kanaması normalden daha sık ve daha şiddetli olmaktadır.
3 Metroraji vardır: sıklığı ve şiddeti düzensizdir, eskiye göre kan kaybı daha sık ve şiddetlidir.

4.8 Amenore

Son üç ay içindeki hipomenore, oligomenore veya amenore değerlendirilecektir.

0 Adet kanamasının sıklığı veya şiddetinde belirgin bir azalma yoktur veya şüphelidir.
1 Hipomenore vardır: adet kanamasının miktarı azalmıştır ancak düzeni normaldir.
2 Oligomenore vardır: adet kanamaları arasındaki süre uzamıştır ve şiddeti azalmış olabilir.
3 Amenore vardır: son üç aydır adet kanaması olmamıştır.

4.9 Galaktore

Emzirme dönemleri dışında süt gelebilir.

0 Galaktore yoktur.
1 Hafif derecede galaktore vardır.
2 Orta derecede ve bir miktar sıkıntı verecek düzeyde galaktore vardır.

3 Şiddetli derecede ve belirgin sıkıntı verecek düzeyde galaktore vardır.

4.10 Jinekomasti

Erkekte meme dokusunda aşırı büyüme olabilir.

0 Jinekomasti yoktur.
1 Hafif derecede jinekomasti vardır.
2 Jinekomasti belirgindir, ancak hasta çıplakken sıkıntı verir.
3 Hasta giyinikte olsa belli olan ve hastanın görünümünü etkileyen ileri derecede jinekomasti vardır.

4.11 Cinsel İstekte Artma

Cinsel istekte artma söz konusu olabilir.

0 Cinsel istekte artma yoktur veya şüphelidir.
1 Cinsel istekte hastanın eşi tarafından da normal kabul edilebilecek düzeyde hafif bir artış vardır.
2 Cinsel istekte belirgin düzeyde artış vardır ve bu durum hasta ile eşi arasında belirgin tartışmalara yol açmaktadır.
3 Cinsel istekteki artış hastanın eşiyle yaşamını ciddi biçimde etkileyecek kadar şiddetlidir.

4.12 Cinsel İstekte Azalma

Cinsel istekte azalma söz konusu olabilir.

0 Cinsel istekte azalma yoktur ya da şüphelidir.
1 Cinsel istekte hafif azalma vardır, ancak hastaya sıkıntı vermemektedir.
2 Hastanın cinsel isteği ve ilgisindeki azalma hastaya sorun yaratacak düzeyde belirgindir.
3 Cinsel istek ve ilgideki azalma cinsel ilişkinin çok seyrek olmasına ve hatta hiç olmamasına neden olacak düzeydedir.

4.13 Ereksiyon Bozukluğu

Ereksiyonu sağlama ve korumada sorun olabilir.

0 Ereksiyon sorunu yoktur veya şüphelidir.
1 Ereksiyonu sağlama ve sürdürmede hafif düzeyde sorun vardır.
2 Ereksiyonu sağlama ve sürdürmede belirgin düzeyde sorun vardır.
3 Hasta nadiren ereksiyonu sağlayıp sürdürebilmektedir veya hiç ereksiyon olmaz.

4.14 Ejekülasyon Bozukluğu

Hastanın ejekülasyonu kontrol etme güçlüğü olabilir. Sorunun türünü işaretleyiniz.

a- Prematür
b- Geç

0 Ejekülasyon sorunu yoktur veya şüphelidir.
1 Sıkıntı vermeyecek düzeyde olmakla birlikte hastanın ejekülasyonunu kontrol etmesi eskiye göre biraz zordur.
2 Hasta için sorun yaratacak düzeyde ejekülasyonu kontrol edememe vardır.
3 Ejekülasyonu kontrol edememe hastanın cinsel ilişkilerinde temel sorun haline gelmiştir ve orgazmı etkileyecek düzeydedir.

4.15 Orgazm Sorunları
Orgazm olmama olabilir.
0 Orgazm sorunu yoktur veya şüphelidir.
1 Orgazm olma eskiye göre güçleşmiştir.
2 Hasta orgazm olma ve / veya orgazmı tatmin edici düzeyde yaşamada belirgin değişiklik olduğunu belirtmektedir. Bu değişiklik hastaya sıkıntı verecek düzeydedir.
3 Hasta nadiren orgazm olabilmekte veya hiç orgazm olamamaktadır.

4.16 Vaginada Kuruluk
Cinsel uyarılmaya rağmen vaginada kuruluk olabilir.
0 Vaginada kuruluk yoktur veya şüphelidir
1 Cinsel uyarılmaya rağmen vaginada hafif kuruluk vardır.
2 Cinsel uyarılmaya rağmen vaginada orta derecede sıkıntı veren kuruluk vardır.
3 Cinsel birleşmeyi güçleştirecek lubrikan kullanımına yol açacak düzeyde, şiddetli sıkıntı veren vagina kuruluğu vardır.

4.17 Baş Ağrısı
Varsa türünü işaretleyiniz.
a- Gerilim baş ağrısı
b- Migren
c- Diğer

0 Baş ağrısı yoktur veya şüphelidir.
1 Hafif baş ağrısı vardır.
2 Orta şiddette sıkıntı veren hastanın günlük yaşamını etkilemeyecek düzeyde baş ağrısı vardır.
3 Hastanın günlük yaşamını etkileyecek düzeyde şiddetli baş ağrısı vardır.

4.18 Fiziksel Bağımlılık

Son üç ay göz önüne alındığında söz konusu ilacın kesilmesiyle ortaya çıkan vejetatif ve / veya diğer bedensel belirtiler ortaya çıkabilir. Sadece ilacı kesme girişimi olduysa değerlendirme yapılabilir. (Sorumlu ilaç formda belirtilecektir.)

0 Fiziksel bağımlılığı gösterecek bir belirti yoktur.
1 İlacın kesilmesinden sonra taşikardi veya terlemede artış gibi hafif düzeyde vejetatif belirtiler olmuştur.
2 İlacın kesilmesinden sonra orta şiddette, belirgin vejetatif belirtiler ve bunaltı veya huzursuzluk olmuştur.
3 İlacın kesilmesinden sonra ağır şiddette vejetatif belirtiler, bunaltı ve / veya konvülsiyonlar olmuştur.

4.19 Psikolojik Bağımlılık

Psikolojik bağımlılık, ilacın psikolojik etkileri (veya hastanın olduğunu düşündüğü etkileri) nedeniyle hastanın ilacı almaya devam etmek istemesidir. Bu etkiler doktor tarafından istenmekte veya lüzumsuz görülmektedir. Değerlendirme son üç ay göz önüne alınarak yapılacaktır.

0 Psikolojik bağımlılık yoktur ya da şüphelidir.
1 Hafif derecede, önemli olmayan düzeyde psikolojik bağımlılık vardır.
2 Bariz psikolojik bağımlılık vardır, ancak tıbbi ve sosyal komplikasyonlar yoktur.
3 Şiddetli düzeyde bağımlılık vardır ve hasta ne pahasına olursa olsun, adeta bir kompulsiyon şeklinde ilacı almak istemektedir. Söz konusu olan ilacın kullanımı tıbbi veya sosyal komplikasyonlara neden olmuş olabilir.

5) YAN ETKİLERİN HASTANIN GÜNLÜK PERFORMANSINI ETKİLEMESİNİN

GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ:

0 Yan etki yok.
1 Hastanın performansını etkilemeyen hafif yan etkiler.
2 Hastanın performansını orta derecede etkileyen yan etkiler.
3 Hastanın performansını belirgin derecede etkileyen yan etkiler.

6) DEĞERLENDİRMEYİ YAPAN:

1 Hasta
2 Doktor

7) SONUÇ:

0 Herhangi bir şey yapılmaması.
1 Hastanın daha sık değerlendirilmesi, ilaç dozunda daha sık değişiklik yapılmaması ve / veya yan etkilerin ara sıra ilaçla tedavisi.
2 İlaç dozunun azaltılması ve / veya yan etkilerin ilaçlarla sürekli tedavisi.
3 İlacın kesilmesi veya diğer bir ilaçla tedaviye devam edilmesi.

DEĞERLENDİRME:

Değerlendirilemedi 9
Derece 0-3

NEDENSEL İLİŞKİ:

(İlaçla ilişki)

1 Muhtemel değil (improbable)
2 Mümkün (possible)
3 Muhtemel (probable)

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

Hastanın ismi .... Görüşmeci .... Tarih ...../..../.....

P1	Sanrılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P2	Düşünce dağınıklığı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P3	Varsanılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P4	Taşkınlık	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P5	Büyüklük duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P6	Şüphecilik / kötülük görme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P7	Düşmanca tutum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N1	Duygulanımda küntleşme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N2	Duygusal içe çekilme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N3	İlişki kurmada güçlük	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N4	Pasif / kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N5	Soyut düşünme güçlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N6	Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N7	Stereotipik düşünme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G1	Bedensel kaygı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G2	Anksiyete	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G3	Suçluluk duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G4	Gerginlik	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G5	Manyerizm ve vücut duruşu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G6	Depresyon	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G7	Motor yavaşlama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G8	İşbirliği kuramama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G9	Olağandışı düşünce içeriği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G10	Yönelim bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G11	Dikkat azalması	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G12	Yargılama ve içgörü eksikliği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G13	İrade bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G14	Dürtü kontrolsüzlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G15	Zihinsel aşırı uğraşı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G16	Aktif biçimde sosyal kaçınma	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
	TOPLAM PUAN							

ÖRNEK BİR ARAŞTIRMA TAKİP FORMU
I. İLK KAYIT BİLGİLERİ VE İLK DEĞERLENDİRME BULGULARI:
1.PSİKOTİK BOZUKLUKLAR KAYIT FORMU

Hastanın ismi	**Görüşmeci**
Doğum tarihi	**Protokol no**
Cins ( )Erkek ( )Bayan	**Tarih**
Eğitim yılı	**Telefon**
(başarıyla tamamladığı)	
Medeni durum ( ) Bekar ( ) Evli ( ) Dul / Boşanmış / Ayrı	**Adres**
Askerlik ( ) Henüz tecilli ( ) Yapmış ( ) Hastalığı nedeniyle yapmamış ( ) Yaparken hastalanmış ( )	**Mesleki durumu** ( ) İşsiz ( ) Öğrenci ( ) Ev hanımı ( ) Memur ( ) Serbest meslek ( ) İşçi ( ) Emekli (malulen) (normal) ( ) Başka ....
Hastalık öncesi iş yaşamı ( ) Hiç çalışmamış ( ) Çalışmış	**Şimdiki iş yaşamı** ( ) Çalışmıyor ( ) Çalışıyor ....
Ekonomik düzey Eve giren aylık gelir .... TL / kişi sayısı .... = ... ( ) Zayıf ( ) Orta ( ) İyi ( ) Çok iyi	**Hastanın sosyal güvencesi** ( ) Yok ( ) Emekli sandığı ( ) SSK ( ) Bağ-kur ( ) Yeşil kart ( ) Özel
Şimdiki yaşam biçimi ( ) Ailesiyle (anne-baba-kardeşler) kalıyor ( ) Eşi ve/ya çocuklarıyla kalıyor ( ) Akrabalarıyla kalıyor ( ) Yalnız yaşıyor ( ) Arkadaşlarıyla kalıyor ( ) Başka şekil	**Ailede psikotik hastalık öyküsü** (Şizofreni, ŞizAffek, Sanrılı, Şizofreniform) ( ) Yok ( ) Birinci derece yakınlarda var ( ) İkinci ve üçüncü derece yakınlarda var ....

Hastalığın başlangıç yaşı .... **Süresi ....** / yıl

Toplam hastane yatış sayısı ....

Son 1 yıl içerisinde hastane yatış sayısı .... ve **toplam yatış günü sayısı ....**

Hastalığın başlangıcından ilk tedaviye kadar geçen süre (yaklaşık) .... / ay

Ruhsal rahatsızlık nedeniyle geleneksel tedavi yöntemleri arayışı

(Hoca, türbe, muska, ziyaret, astroloji vs.) ( ) Yok ( ) Var ( ) Sayısı ....

....

Ailenin hastalığa iç-görü düzeyi

( ) Bir çeşit ruhsal hastalık olarak kabul ediyorlar (depresyon vs)

( ) Akıl hastalığı olarak kabul ediyorlar (psikoz vs)

( ) Hastalığı stres, göç, vs nedenlerle açıklıyorlar

( ) Hastalığı büyüsel nedenlerle açıklıyorlar

( ) ....

Ailenin hastaya olan desteği

( ) Tam ( ) Bazı alanlarda yeterli

( ) Yetersiz, kimse ilgilenmiyor ( ) Başkaları ilgileniyor ....

Madde kullanımı (son 3 aydır)

1. Sigara	( ) Yok	( ) Var	( ) Sayısı .... / gün
2. Alkol	( ) Yok	( ) Var	( ) Miktarı ..../ gün
3. İlaç (akin, diaz)	( ) Yok	( ) Var	( ) Miktarı ..../ gün
4. Diğer (esrar vs)	( ) Yok	( ) Var	( ) Sayısı ..../ gün ....

Şiddet davranışı (fiziksel, sözel, aletle vs)

Hastalanmadan önce

( ) Yok ( ) Var ( ) Sayısı ....

Hastalığın başlangıcından sonra

( ) Yok ( ) Var ( ) Sayısı ....

İntihar düşüncesi

Hastalanmadan önce

( ) Yok ( ) Var ( ) Sayısı ....

Hastalığın başlangıcından sonra

( ) Yok ( ) Var ( ) Sayısı ....

İntihar davranışı (ilaçla, aletle, kendini atma vs)

Hastalanmadan önce

( ) Yok ( ) Var ( ) Sayısı ....

Hastalığın başlangıcından sonra

( ) Yok ( ) Var ( ) Sayısı ....

Adli sorun

Hastalanmadan önce

( ) Yok ( ) Var ( ) Sayısı ....

Hastalığın başlangıcından sonra

( ) Yok ( ) Var ( ) Sayısı ....

EKT uygulaması **(son 6 ay)**

( ) Yok ( ) Var

Hastalığın tipi

( ) Paranoid ( ) Farklılaşmamış ( ) Kalıntı

( ) Dezorganize ( ) Katatonik ( ) Yalın (basit)

( ) Şizoaffektif

Hasalığın gidişi (DSM-IV)

Aktif evre semptomlarının başlangıcından en az 1 yıl geçtikten sonra bu belirleyiciler uygulanabilir.

( ) İlk epizot

( ) Geçirilmiş tek epizot, tam remisyonda

( ) Geçirilmiş tek epizot, kısmi remisyonda

( ) Epizotlar arasında rezidüel semptomlar olmaksızın epizodik

( ) Epizotlar arasında rezidüel semptomlar gösteren epizodik

( ) Sürekli

Şu andaki komorbid hastalık

(Psikiyatrik ya da fiziksel) ( ) Yok ( ) Var ....

İlaç tedavisine uyum

( ) Tedaviye uyumsuz, kullanmak istemiyor, ailesi tarafından parenteral yolla ya da başka şekillerde zorla ilaç verilebiliyor,

( ) Düzensiz ya da ikna ile kullanıyor,

( ) Yardımla düzenli kullanıyor,

( ) Kendiliğinden düzenli kullanıyor.

Son 1 ayda aldığı ilaç dozu .... / alması gereken ilaç dozu .... = ...

Şu anda kullandığı ilaçlar ve dozları

....

....

....

....

2. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

Hastanın ismi .... Görüşmeci .... Tarih ...../..../.....

P1	Sanrılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P2	Düşünce dağınıklığı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P3	Varsanılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P4	Taşkınlık	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P5	Büyüklük duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P6	Şüphecilik / kötülük görme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P7	Düşmanca tutum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N1	Duygulanımda küntleşme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N2	Duygusal içe çekilme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N3	İlişki kurmada güçlük	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N4	Pasif / kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N5	Soyut düşünme güçlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N6	Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N7	Stereotipik düşünme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G1	Bedensel kaygı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G2	Anksiyete	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G3	Suçluluk duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G4	Gerginlik	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G5	Manyerizm ve vücut duruşu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G6	Depresyon	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G7	Motor yavaşlama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G8	İşbirliği kuramama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G9	Olağandışı düşünce içeriği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G10	Yönelim bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G11	Dikkat azalması	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G12	Yargılama ve içgörü eksikliği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G13	İrade bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G14	Dürtü kontrolsüzlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G15	Zihinsel aşırı uğraşı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G16	Aktif biçimde sosyal kaçınma	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
	TOPLAM PUAN							

3. PSİKOTİK BOZUKLUKLAR KONTROL MUAYENESİ

Görüşmeci .... **Tarih ....**

Klinik genel durum (semptom düzeyi, aile içi uyum, sosyal uyum, iş-okul uyumu vs)

....

....

....

....

....

....

Belirlenen ilaç yan etkileri

....

....

Verilen ilaçlar ve dozları

....

....

....

....

İlaç tedavisine uyum

( ) Tedaviye uyumsuz, kullanmak istemiyor, parenteral yolla ya da başka şekillerde zorla ilaç verilebiliyor,

( ) Düzensiz ya da ikna ile kullanıyor,

( ) Yardımla düzenli kullanıyor,

( ) Kendiliğinden düzenli kullanıyor.

İntihar düşüncesi	( ) Yok	( ) Var	**İntihar girişimi**	( ) Yok	( ) Var
Şiddet davranışı	( ) Yok	( ) Var	**Psikotik alevlenme**	( ) Yok	( ) Var
Hastane yatışı	( ) Yok	( ) Var	**Madde / alkol kullan**	( ) Yok	( ) Var

....

Laboratuar bulguları:...

4. KLİNİK GENEL DEĞERLENDİRME (Clinical Global Impressions)

Hastanın ismi .... Görüşmeci .... Tarih ....../...../......

I. Hastalığın şiddeti

Bu popülasyondaki tüm deneyiminizi göz önüne alacak olursanız, bu hasta şu anda mental olarak ne derece rahatsızdır?

(0) Değerlendirilmedi	(1) Normal, rahatsız değil	(2) Sınırda bir mental rahatsızlık
(3) Hafif derecede rahatsız	(4) Orta derecede rahatsız	(5) Belirgin derecede rahatsız
(6) Ciddi derecede rahatsız	(7) En ekstrem derecede rahatsız hastalar arasında	

5. YAŞAM NİTELİĞİ ÖLÇEĞİ değerlendirme formu

	ÖZELLİKLER	PUAN						
1	Evde birlikte yaşadığı kişilerle ilişkiler	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
2	Arkadaşlık ilişkileri	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
3	Ahbaplık-tanıdıklık kurabilme	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
4	Sosyal aktiviteler	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
5	Sosyal bağlar	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
6	Girişkenlik	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
7	Toplumdan uzaklaşma	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
8	Karşı cinsle ilişkiler	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
9	Mesleki rol uyumu	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
10	Başarı	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
11	Potansiyelini kullanabilme becerisi	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
12	Mesleki doyum	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
13	Amaç edinebilme	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
14	Motivasyon	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
15	Çevreye ilgi	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
16	Anhedoni	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
17	Zaman kullanımı	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
18	Günlük kullanımdaki kişisel eşyalar	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
19	Günlük faaliyetler	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
20	Eşduyum	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
21	Görüşmeci ile duygusal etkileşim ve işbirliği	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	TOPLAM PUAN							

6. SOSYAL İŞLEVSELLİK ÖLÇEĞİ (SİÖ)

Dolduran kişi: .... Hastanın ismi: .... Tarih:................

SOSYAL ÇEKİLME

1. Her gün kaçta kalkar? (Hafta içi ortalama)
   (3) Sabah 9' dan önce (2) Sabah 9 ile 11 arası
   (1) Sabah 11 ile öğleden sonra 1 arası (0) Öğleden sonra 1'den geç

2. Günün uyanık geçirilen bölümünün kaç saatini yalnız geçirir?
   (örneğin; odasında tek başına, tek başına dolaşarak, radyo dinleyerek ya da televizyon izleyerek vb.) Gün içinde ortalama yalnız geçirdiği saati hesaplayın ve aşağıdakilerden birini işaretleyin.

Tek başına geçirdiği saatler	0-3	Tek başına geçirdiği süre çok az	(3)
	3-6	Zamanının bir kısmı	(2)
	6-9	Zamanının önemli bir kısmı	(1)
	9-12	Zamanının çoğu / büyük bir kısmı	(0)

3. Evde ne kadar sıklıkla bir sohbeti başlatır?
   (0) Hemen hemen hiç (1) nadiren (2) bazen (3) sık sık

4. Evden ne sıklıkla çıkar? (her hangi bir nedenle)
   (0) Hemen hemen hiç (1) nadiren (2) bazen (3) sık sık

5. Yabancıların varlığına nasıl tepki gösterir?
   (0) Onlardan kaçınır (1) huzursuz olur (2) onları kabul eder (3) onlardan hoşlanır

KİŞİLER ARASI İŞLEVSELLİK

1. Şu an kaç arkadaşı var (düzenli olarak görüştüğü, birlikte faaliyetlerde bulunduğu kişiler vb.)
   (0) Yok(1) Bir arkadaşı (2) İki arkadaşı var (3) Üç-dört

2. Duygularını ve sorunlarını rahatça tartışabileceği kimse var mı? (3) Evet (0) Hayır

3. Onlara ne kadar güvenir? (0) Hemen hemen hiç (1) nadiren (2) bazen (3) sık sık

4. Diğer insanlar sorunlarını onunla konuşurlar mı?
   (0) Hemen hemen hiç (1) nadiren (2) bazen (3) sık sık

5. Karşı cinsten bir arkadaşı var mı? (eğer evli değilse) (3) Evet (0) Hayır Evliyse: (3)

6. Son zamanlarda arkadaşları, akrabaları veya komşuları ile hiç tartışması oldu mu?
   (3) Hiç (2) bir iki önemsiz (1) birkaç önemli (0) bir çok önemli tartışma

7. Onunla anlamlı veya mantıklı bir şekilde konuşmayı ne sıklıkta başarabiliyorsunuz?
   (0) Hemen hemen hiç (1) nadiren (2) bazen (3) sık sık

8. Şu sıralar insanlarla konuşmak ona ne kadar zor ya da ne kadar kolay gelir?
   (3) Çok kolay (2) oldukça kolay (1) orta derecede (0) oldukça / çok zor

9. Topluluk içindeyken kendini rahat hisseder mi?
   (0) Hemen hemen hiç (1) nadiren (2) bazen (3) sıklıkla rahat hisseder

10. İstemediği halde zamanını tek başına geçirdiği olur mu?
    (0) Sık sık (1) bazen (2) nadiren (3) hiç

ÖNCÜL SOSYAL FAALİYETLER

Son üç ay içinde aşağıdaki etkinliklerin her birine ne sıklıkta katıldığını göstermek üzere uygun bölümü işaretleyiniz.

		Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla
1.	**Sinema**	(0)	(1)	(2)	(3)
2.	**Tiyatro/konser vb.**	(0)	(1)	(2)	(3)
3.	**Salon sporunu izleme (örneğin; masa tenisi)**	(0)	(1)	(2)	(3)
4.	**Açık alan sporunu izleme (örneğin; futbol)**	(0)	(1)	(2)	(3)
5.	**Sanat galerisi / müze**	(0)	(1)	(2)	(3)
6.	**Resim / fotoğraf sergisi**	(0)	(1)	(2)	(3)
7.	**İlgi duyulan yerleri gezme**	(0)	(1)	(2)	(3)
8.	**Toplantı, konuşma vb.**	(0)	(1)	(2)	(3)
9.	**Gece okulu / kurs vs**	(0)	(1)	(2)	(3)
10.	**Akrabaları evlerinde ziyaret etme**	(0)	(1)	(2)	(3)
11.	**Akrabaların onu ziyarete gelmesi**	(0)	(1)	(2)	(3)
12.	**Arkadaşlarını ziyaret etme (erkek / kız)**	(0)	(1)	(2)	(3)
13.	**Arkadaşları tarafından ziyaret edilme**	(0)	(1)	(2)	(3)
14.	**Partilere katılma**	(0)	(1)	(2)	(3)
15.	**Resmi toplantılara katılma**	(0)	(1)	(2)	(3)
16.	**Disko vs eğlence yerleri**	(0)	(1)	(2)	(3)
17.	**Sosyal kulüp / dernek**	(0)	(1)	(2)	(3)
18.	**Açık alan sporu yapmak**	(0)	(1)	(2)	(3)
19.	**Kahve / cafe'lere gitme**	(0)	(1)	(2)	(3)
20.	**Dışarıda yemek yeme**	(0)	(1)	(2)	(3)
21.	**Dini etkinliklere katılma**	(0)	(1)	(2)	(3)
22.	**Başka bir etkinlik**	(0)	(1)	(2)	(3)

BOŞ ZAMAN ETKİNLİKLERİ

Lütfen son üç ay içinde aşağıdaki etkinlikleri ne sıklıkta yaptığını belirtmek için uygun olan bölümü işaretleyiniz.

		Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla
1.	**Müzik aleti çalma**	(0)	(1)	(2)	(3)
2.	**Dikiş-nakış, örgü gibi el işleri**	(0)	(1)	(2)	(3)
3.	**Bahçe işleri**	(0)	(1)	(2)	(3)

4.	**Okuma**	(0)	(1)	(2)	(3)
5.	**Televizyon izleme**	(0)	(1)	(2)	(3)
6.	**Teyp ya da radyo dinleme**	(0)	(1)	(2)	(3)
7.	**Yemek pişirme**	(0)	(1)	(2)	(3)
8.	**Kendi başına uğraş (maket uçak vs yapma)**	(0)	(1)	(2)	(3)
9.	**Tamir işleri (araba, bisiklet, ev aletleri vb.)**	(0)	(1)	(2)	(3)
10.	**Yürüyüş / dolaşma**	(0)	(1)	(2)	(3)
11.	**Araba kullanma, bisiklete binme**	(0)	(1)	(2)	(3)
12.	**Yüzme, jimnastik vs spor yapma**	(0)	(1)	(2)	(3)
13.	**Hobiler (koleksiyon yapma vs)**	(0)	(1)	(2)	(3)
14.	**Alışveriş yapma**	(0)	(1)	(2)	(3)
15.	**Sanatsal etkinlikler (resim yapma vs)**	(0)	(1)	(2)	(3)
16.	**Başka ....**	(0)	(1)	(2)	(3)
17.	**Başka ....**	(0)	(1)	(2)	(3)

BAĞIMSIZLIK (Yetkinlik)

Lütfen son üç ay içinde aşağıdaki etkinlikleri ne sıklıkta yaptığını belirtmek için uygun olan bölümü işaretleyiniz. Puanlama şu şekilde olacaktır:

(3) Yeterli, yardım gerekmez (2) Yardım veya teşvik gerekir,
(1) Yapamaz veya çok yardım görmesi gerekir (0) Hiç yapmaz

1.	**Toplu ulaşımı kullanma**	(3)	(2)	(1)	(0)
2.	**Parayı doğru biçimde kullanma**	(3)	(2)	(1)	(0)
3.	**Parasının hesabını yapma**	(3)	(2)	(1)	(0)
4.	**Kendisi için yemek pişirme**	(3)	(2)	(1)	(0)
5.	**Haftalık alışveriş yapma**	(3)	(2)	(1)	(0)
6.	**İş arama girişiminde bulunma**	(3)	(2)	(1)	(0)
7.	**Kendi çamaşırlarını yıkama**	(3)	(2)	(1)	(0)
8.	**Kişisel bakım (tıraş, banyo vs)**	(3)	(2)	(1)	(0)
9.	**Düzenli tertipli olma,**	(3)	(2)	(1)	(0)
10.	**Günlük alışveriş yapma**	(3)	(2)	(1)	(0)
11.	**Evden tek başına çıkma**	(3)	(2)	(1)	(0)
12.	**Kendisi için giysi seçme ve alma**	(3)	(2)	(1)	(0)
13.	**Dış görünüşüne özen gösterme**	(3)	(2)	(1)	(0)

BAĞIMSIZLIK (Performans)

Lütfen son üç ay içinde aşağıdaki etkinlikleri ne sıklıkta yaptığını belirtmek için uygun olan bölümü işaretleyiniz.

	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla
1. Tek başına alışveriş yapma (yardım almadan)	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Bulaşık yıkama, yerleştirme vb	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Düzenli olarak yıkanma, banyo yapma vb	(0)	(1)	(2)	(3)
4. Kendi çamaşırlarını yıkama	(0)	(1)	(2)	(3)
5. İş arama (eğer işsizse)	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Gıda alışverişi yapma	(0)	(1)	(2)	(3)
7. Yemek hazırlama ve pişirme	(0)	(1)	(2)	(3)
8. Evden tek başına ayrılma	(0)	(1)	(2)	(3)
9. Toplu ulaşım araçlarını kullanma	(0)	(1)	(2)	(3)
10. Para harcama	(0)	(1)	(2)	(3)
11. Parasının hesabını yapma	(0)	(1)	(2)	(3)
12. Kendisi için giysi seçme ve alma	(0)	(1)	(2)	(3)
13. Dış görünüşüne özen gösterme	(0)	(1)	(2)	(3)

İŞ

1. Düzenli bir işi var mı? ( ) Evet ( ) Hayır
   Eğer çalışıyorsa
   (3) Bağımsız (2) Denetimli (1) Denetimli düzensiz
   Haftada kaç saat çalışıyor
   (3) 30-40 (2) 20-30 (1) 20 saatten az

2. Eğer çalışmıyorsa:
   İş arayışında bulunuyor mu? ( ) Evet ( ) Hayır
   Özürlü olduğuna ilişkin bir belge verildi mi? ( ) Evet ( ) Hayır
   Herhangi bir işte çalışabileceğini düşünüyor musunuz?
   ( ) Kesinlikle evet ( ) Zorlanır ( ) Kesinlikle hayır

PUANLARIN DÖKÜMÜ

Alt ölçek	**Dönüştürülmüş puanlar**
Sosyal Çekilme	....
Kişiler Arası İşlevsellik	....
Öncül Sosyal Etkinlikler	....
Boş Zamanları Değerlendirme	....
Bağımsızlık Düzeyi	
Yetkinlik	....
Performans	....
İş	....
Toplam Puan (Ortalama)	....

II. İZLEM DÖNEMİ
1.PSİKOTİK BOZUKLUKLAR KONTROL MUAYENESİ

Görüşmeci .... **Hastanın ismi ………………..** **Tarih ....**
....
....
....
....

CGI (Hastalığın şiddeti)

Bu popülasyondaki tüm deneyiminizi göz önüne alacak olursanız, bu hasta şu anda mental olarak ne derece rahatsızdır?

(0) Değerlendirilmedi
(1) Normal, rahatsız değil
(2) Sınırda bir mental rahatsızlık
(3) Hafif derecede rahatsız
(4)Orta derecede rahatsız
(5) Belirgin derecede rahatsız
(6) Ciddi derecede rahatsız
(7) En ekstrem derecede rahatsız hastalar arasında

Belirlenen ilaç yan etkileri
....
....

İlaç tedavisine uyum
( ) Tedaviye uyumsuz, kullanmak istemiyor, parenteral yolla ya da başka şekillerde zorla ilaç verilebiliyor,
( ) Düzensiz ya da ikna ile kullanıyor,
( ) Yardımla düzenli kullanıyor,
( ) Kendiliğinden düzenli kullanıyor.

Verilen ilaçlar ve dozları
....
....
....
....

Madde / alkol kullanımı ( ) Yok ( ) Var
....

Laboratuar bulguları

2. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

Hastanın ismi .... Görüşmeci .... Tarih ...../..../.....

P1	Sanrılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P2	Düşünce dağınıklığı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P3	Varsanılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P4	Taşkınlık	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P5	Büyüklük duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P6	Şüphecilik / kötülük görme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P7	Düşmanca tutum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N1	Duygulanımda küntleşme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N2	Duygusal içe çekilme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N3	İlişki kurmada güçlük	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N4	Pasif / kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N5	Soyut düşünme güçlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N6	Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N7	Stereotipik düşünme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G1	Bedensel kaygı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G2	Anksiyete	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G3	Suçluluk duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G4	Gerginlik	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G5	Manyerizm ve vücut duruşu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G6	Depresyon	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G7	Motor yavaşlama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G8	İşbirliği kuramama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G9	Olağandışı düşünce içeriği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G10	Yönelim bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G11	Dikkat azalması	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G12	Yargılama ve içgörü eksikliği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G13	İrade bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G14	Dürtü kontrolsüzlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G15	Zihinsel aşırı uğraşı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G16	Aktif biçimde sosyal kaçınma	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
	TOPLAM PUAN							

İNDEKS

C-Ç

D

G

H

I-İ

S-Ş

T

U-Ü